

Altersabhängige Merkmalsausprägung des Marfan-Syndroms im Kindes- und Jugendalter

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Ulrike Elke Müller
geboren am 27.12.1980 in Frankfurt a.M.

1. Gutachter: Prof. Dr. E. Kauf, Jena

2. Gutachter: Prof. Dr. U. Claussen, Jena

3. Gutachter: PD Dr. J. Seidel, Gera

Tag der öffentlichen Verteidigung: 5.6.2007

I. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
CCA	congenital contractural arachnodaktyly
COL-Gen	Kollagen-Gen
CT	Computertomographie
Dig.	Digitus
DNA	Desoyribunukleinsäure
DSI	dural sack index
Echo	Echokardiographie
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
EKG	Elektrokardiogramm
FA	Familienanamnese
FBN1-Gen	Fibrillin 1-Gen
KA	Kinderarzt
Kikli	Kinderklinik
L1-L5	Lendenwirbel 1-5
MASS- Phänotyp	Kombination von Myopie, Mitralklappenprolaps, milder Aortendilatation, Striae und skelettalen Auffälligkeiten
MFS	Marfan-Syndrom
MR-Angio	Angiographie mittels MRT
MRT	Magnetresonanztomographie
PCR	polymerase chain reaction
S1	Sakralwirbel 1
V.a.	Verdacht auf
ZNS	zentrales Nervensystem

II. Zusammenfassung

Um die bestehenden diagnostischen Kriterien für das Marfan-Syndrom zu evaluieren und neue diagnostisch wegweisende Merkmale zu finden, wurden die Akten von insgesamt 52 Patienten, die sich von Beginn der 90er Jahre bis November 2004 wegen dem Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms in der Sprechstunde für klinische Genetik der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der FSU Jena vorstellten, beurteilt. Außerdem wurden alle Patienten angeschrieben und gebeten, sich nochmals in der genetischen Sprechstunde vorzustellen, um ausstehende Untersuchungen zu ergänzen und eine klinische Verlaufsbeobachtung zu ermöglichen.

48 Patienten, davon 29 männlich und 19 weiblich, wurden in die Untersuchung aufgenommen und molekulargenetisch untersucht. Bei 16 Patienten wurde klinisch und genetisch ein Marfan-Syndrom nachgewiesen, bei vier Patienten fand sich eine unklare Mutation im FBN1-Gen, bei den übrigen 28 Patienten konnte eine Erkrankung klinisch und genetisch ausgeschlossen werden.

Die Patienten wurden bezüglich ihrer klinischen Merkmale (Trichterbrust, Kielbrust, Murdoch-Zeichen, Steinberg-Zeichen, Skoliose, Verhältnis von Armspanne zu Körperlänge, Verhältnis von Ober- zu Unterlänge, Pes planus), ihrer Auffälligkeiten am Herz- und Gefäßsystem (Aortendilatation, Mitralklappenprolaps) und an den Augen (Myopie, Ektopia lentis) nach den Kriterien der Genter Nosologie evaluiert. Außerdem wurde anamnestisch die psychische und körperliche Belastbarkeit, die Medikamenteneinnahme und das Vorliegen anderer behandlungsbedürftiger Krankheiten erfragt.

Es wurde bei allen Patienten eine Echokardiographie und ein EKG durchgeführt, bei einem Großteil der Patienten wurde eine Knochendichtemessung, die Bestimmung des Marfan-Index und des Knochenalters anhand eines Röntgenbildes der Hand sowie eine Abdomensonographie vorgenommen, in einigen Fällen zusätzlich ein MRT der Dura bzw. eine Angiographie mittels MRT.

Beim Vergleich der beiden Diagnosegruppen „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ und „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ ergab sich, dass die Anzahl der klinischen Auffälligkeiten, das Alter, in dem

Zusammenfassung

der marfanoide Habitus auffällig wurde und die positive Familienanamnese die ausschlaggebendsten Faktoren für die Diagnosestellung im Kindes- und Jugendalter waren. Im Einzelnen waren die Merkmale „positives Steinbergzeichen“, „Trichterbrust“, „überbewegliche Gelenke“ und „rezidivierende Hernien“ bei den Marfanpatienten signifikant häufiger als in der Verdachtsgruppe. Eine Ektopia lentis fand sich nur bei einer jungen Patientin.

Außerdem erwiesen sich die Bestimmung des Marfan-Index, die Durchführung der Abdomensonographie und das Dura-MRT als Methoden, die in der Gruppe der Marfanpatienten signifikant häufiger auffällige Untersuchungsergebnisse erbrachten als in der Gruppe der Verdachtspatienten. Desweiteren zeigten sich die Merkmale „Geburtslänge“ und „lange, schmale Füße“ bei den Marfan-Patienten als neue, die Diagnose befürwortende, Faktoren.

Insgesamt war das Merkmal „Trichterbrust“ bei den Jungen und die Merkmale „gotischer Gaumen“ und „behandlungspflichtige Skoliose“ (Cobb-Winkel > 20°) bei den Mädchen signifikant häufiger.

Es wurden in der molekulargenetischen Untersuchung 14 unterschiedliche krankheitsverursachende Mutationen im FBN1-Gen gefunden. Die vier Patienten mit unklarer genetischer Veränderung wurden basierend auf ihrer Klinik näher eingeordnet, bei zweien erschien ein Marfan-Syndrom eher unwahrscheinlich, ein Mädchen konnte klinisch nicht vollständig beurteilt werden und bei einem Jungen ist die Erkrankung trotz unklarer Genetik nicht auszuschließen.

Desweiteren wurden andere, bei den Patienten vorliegende Erkrankungen, wie z.B. Asthma bronchiale erfaßt. Ihre Assoziation zum Marfan-Syndrom soll ebenso diskutiert werden wie psychische Auffälligkeiten und Lernschwierigkeiten der Kinder und Jugendlichen im Vergleich zu Berichten aus der Literatur.

III. Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis

II Zusammenfassung

III Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.2.	Prävalenz	4
1.3.	Vererbung	5
1.4.	Molekulargenetische Grundlagen.....	5
1.5.	Mutationsanalyse	6
1.6.	Differentialdiagnosen	7
1.7.	Beteiligung der einzelnen Organsysteme	11
1.7.1.	Kardiovaskuläre Manifestationen.....	11
1.7.2.	Manifestationen des Marfan-Syndroms an den Augen	13
1.7.3.	Wachstumsauffälligkeiten bei jugendlichen Marfanpatienten	15
1.7.4.	Manifestationen des Marfan-Syndroms am Skelettsystem	15
1.8.	Sport und Marfan-Syndrom.....	18
2	Zielstellung	20
3	Patienten und Methoden	22
3.1.	Die Diagnose nach den Kriterien der Genter Nosologie	23
3.2.	Patienten	25
3.3.	Allgemeine Methodik	26
3.3.1	Erfassung allgemeiner Patientendaten.....	26
3.4 .	Spezielle Methodik	32
3.4.1.	Genomische Diagnostik.....	32
3.4.2.	Statistische Methoden.....	35

4	Ergebnisse.....	40
4.1.	Ergebnisse der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“	40
4.1.1.	Ergebnisse bezogen auf die Kriterien der Genter Nosologie	43
4.1.2.	Ergebnisse für weitere Merkmale für die Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“	47
4.1.3.	Ergebnisse für radiologische Untersuchungen für die Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“	50
4.2.	Ergebnisse der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“	53
4.2.1.	Ergebnisse bezogen auf die Kriterien der Genter-Nosologie für die Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	55
4.2.2.	Weitere Ergebnisse für die Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	58
4.2.3.	Radiologische Merkmale der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	58
4.3.	Analyse der Skelettmerkmale getrennt nach Geschlecht	59
4.4.	Analyse der klinischen Merkmale bezogen auf das Lebensalter.....	60
4.5.	Vergleich der beiden Diagnosegruppen	61
4.5.1.	Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf die zuweisende Stelle und die Familienanamnese	61
4.5.2.	Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf die Kriterien der Genter Nosologie.....	62
4.5.3.	Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf andere Merkmale	64
4.5.4.	Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf radiologische Merkmale.....	65
4.6.	Analyse der Korrelation zwischen klinischen Merkmalen und dem Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen	66
4.7.	Ergebnisse der Patienten mit unklarer Mutation im FBN1-Gen	69
5	Diskussion	72
5.1.	Vergleich der beiden Diagnosegruppen	72

5.2. Vergleich der Merkmalsverteilung der Jenaer Patienten bezüglich der Kriterien der Genter Nosologie mit den Ergebnissen anderer Studien.....	73
5.3. Vergleich der Merkmalsausprägung der Jenaer Patienten bezüglich der „neuen“ Merkmale (Marfan-Index, Knochendichte, Geburtslänge, lange schmale Füße) mit den Ergebnissen anderer Studien.....	84
5.4. Die psychologische und soziale Dimension des Marfan-Syndroms, Vergleich der Jenaer Beobachtungen mit anderen Arbeiten	89
5.5. Das Marfan-Syndrom in Kombination mit anderen Erkrankungen.....	90
5.6. Die Mutationen der Jenaer Patienten, Vergleich mit der Literatur.....	94
5.7. Die Jenaer Patienten mit unklarer Mutation im FBN1-Gen	98
5.8. Mögliche Genotyp-Phänotyp-Relationen	101
5.9. Vergleich von Berliner und Genter Nosologie	103
5.10. Möglichkeiten der medikamentösen Therapie der Herz-Gefäßkomplikationen	105
5.11. Abgrenzung zu den Differentialdiagnosen Ehlers-Danlos-Syndrom und Homozystinurie	107
5.12. Schlussfolgerungen für die zukünftige Betreuung und Behandlung von Kindern- und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom	108
5.12.1. Bedeutung der „neuen“ klinischen Merkmale: Geburtslänge und Fußform	108
5.12.2. Bedeutung der radiologischen Merkmale: Marfan-Index, Knochenalter, Abdomen-Sonographie, Knochendichte und Duraektasie.....	109
5.12.3. Unterschiede von Berliner und Genter Nosologie bei der Diagnosestellung	110
5.12.4. Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik	110
5.12.5. Betreuung der Patienten mit „ Mutation im FBN1-Gen“	111
5.12.6. Betreuung der „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“	114

5.12.7. Bedeutung der drei wichtigsten diagnostischen Kriterien: Summe der klinischen Merkmale, Alter bei Erstvorstellung, positive Familienanamnese	114
5.13. Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse.....	117
5.14. Ausblick auf mögliche Therapieoptionen der Zukunft.....	118
IV. Literaturverzeichnis	120
V. Abbildungsverzeichnis	127
VI. Tabellenverzeichnis	129
VII. Danksagung	130
VIII. Lebenslauf	131
IX. Ehrenwörtliche Erklärung.....	132

1 Einleitung

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Störung der Bindegewebsstruktur und der bekannteste Vertreter der Krankheitsgruppe der hereditären Fibrillinopathien. Die pleiotropen Organmanifestationen betreffen vor allem das Herz-Kreislaufsystem, das Skelettsystem und die Augen.

Obwohl seit der Erstbeschreibung des Marfan-Syndroms schon über 100 Jahre vergangen sind, stellt die rein klinische Diagnose im Kindesalter nach wie vor eine Herausforderung dar und ist im Einzelfall nur aus der klinischen Verlaufsbeobachtung heraus zu stellen.

Es steht im Gegensatz zu vielen Stoffwechselerkrankungen keine laborchemische Screeningmethode für das Marfan-Syndroms zur Verfügung, auch der genetische Nachweis einer Mutation oder ihr Ausschluss hat noch keine endgültige diagnostische Sicherheit. Der Mutationsnachweis gelingt bei klinisch eindeutigen Individuen in etwa 90% (Biggin et al., 2004).

Der Schweregrad der Erkrankung ist sehr variabel und reicht vom neonatalen Typ mit dramatischer Letalität über das klassische Vollbild des asthenischen Jugendlichen mit Linsenluxation, Hochwuchs und orthopädischen Beschwerden bis hin zur Zufallsdiagnose einer Mutation beim klinisch weitgehend unauffälligen Elternteil eines betroffenen Kindes (Raghunath et al., 1997). Zunächst soll ein Überblick über die Geschichte der Erkrankung, die diagnostischen Möglichkeiten und das Spektrum der Organmanifestationen sowie deren Therapieoptionen gegeben werden.

1.1. Der Erkenntnisgewinn von der Erstbeschreibung des Marfan-Syndroms bis heute

Das Marfan-Syndrom wurde nach dem Pariser Kinderarzt Antoine Bernard Marfan (1858-1942) benannt. Dieser beschrieb 1896 ein 5-jähriges Mädchen mit langen, schmalen Gliedern und spinnenartigen Fingern. Er stellte in der „Séance du 28 février“ zeichnerisch die außergewöhnlich schlanken Hände und Füße des Mädchens dar (Abbildung 1) und wies darauf hin, dass die Veränderungen der Arm- und Beinknochen sich von proximal nach distal verstärken (Marfan, 1896). Interessanterweise schilderte er die 5 ½-jährige Patientin Gabrielle P. als ein etwas überdurchschnittlich großes

Mädchen mit Kontrakturen im Bereich der Ellbogen und Kniegelenke, die dem Kind das Laufenerlernen unmöglich machten, sich jedoch im Laufe der Jahre allmählich besserten. Er diagnostizierte eine schwach ausgeprägte Muskulatur mit normalen Reaktionen auf elektrische Reizung. Marfan beschrieb weiterhin einen verzögerten Spracherwerb sowie die Abwesenheit von Erkrankungen innerer Organe und der Augen.

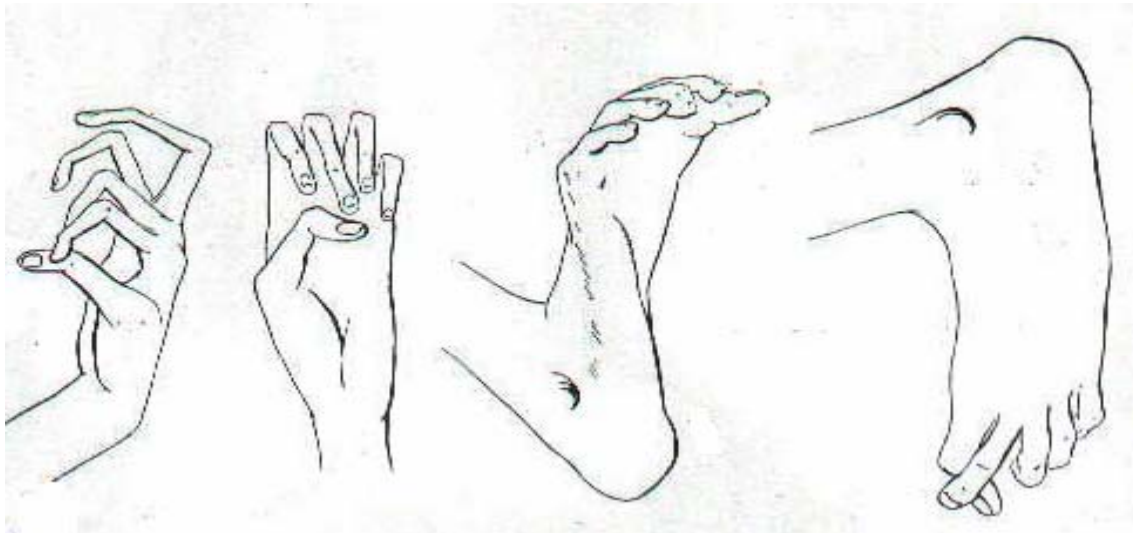


Abbildung 1: Hände und Füße der 5 ½-jährigen Gabrielle P. von Marfan gezeichnet

Im Jahr 1972 klassifizierten Beals und Hecht das Erscheinungsbild dieses Mädchens als ein neues, vom klassischen Marfan-Syndrom abzugrenzendes Krankheitsbild, zu dessen Merkmalen ebenso die Arachnodaktylie gehörte, darüber hinaus aber auch kongenitale Kontrakturen und Ohrdeformitäten (Beals und Hecht, 1972). Die Krankheit unterscheidet sich vom Marfan-Syndrom durch das Fehlen der Beteiligung innerer Organsysteme (Philip et. al., 1988). Heute weiß man, dass die krankheitsverursachende Mutation des Beals-Hecht-Syndroms im Fibrillin-2-Gen auf Chromosom 5 liegt (Viljoen, 1994).

Bereits zwischen 1873-1879 hatte Williams die Verbindung von Linsenluxation und überbeweglichen Gelenken und deren familiäre Häufung beobachtet. Die Dolichostenomelie („Langschmalgliedrigkeit“) und die 1902 von Archard so benannte Arachnodaktylie („Spinnenfingrigkeit“) fassten die wesentlichen phänotypischen Merkmale des Krankheitsbildes zusammen.

Einen Meilenstein in der Geschichte der Forschung über das Marfan-Syndrom stellt die Arbeit von Victor McKusick aus Baltimore dar. Im Werk „Heritable disorders of connective tissue“ fasste er ein Spektrum von kardiovaskulären Abnormalitäten zusammen und definierte die Gruppe der erblichen Erkrankungen des Bindegewebes (McKusick, 1955). Im McKusick Katalog („Mendelian inheritance in man“), der seit 1966 ständig überarbeitet wird und heute auch online als OMIM bekannt ist, stellt das Marfan-Syndrom einen Hauptvertreter dieser erblichen Bindegewebskrankheiten dar (McKusick, 1998). 1962 wiesen Carson und Neill, Gerritson et al. auf die notwendige Abgrenzung zur Differentialdiagnose Homocystinurie hin, was auch heute noch wegen der potentiellen Therapiefähigkeit dieser Erkrankung praktisch wichtig ist (Carson et Neill, 1962) (Gerritsen et al., 1962).

Mit der Beschreibung eines Operationsverfahrens zur Behandlung des lebensbedrohlichen Aortenaneurysmas mit einem zusammengesetzten freien Transplantat (Composite graft) setzte Bentall 1968 wesentliche Maßstäbe in der Therapie (Bentall et de Bono, 1968). Ab 1970 konnte die Echokardiographie zur nichtinvasiven Bestimmung des Durchmessers der Aortenwurzel eingesetzt werden, somit wurde es leichter, den Verlauf der Aortendilatation zu beurteilen und die Entscheidung zu elektiven Operationen zu treffen.

Doch auch Fortschritte in der konservativen Therapie wurden erzielt, ab 1971 beschäftigten sich McKusick und seine Mitarbeiter mit der Möglichkeit, die Gabe von Beta-Blockern gegen die fortschreitende Aortenvergrößerung einzusetzen (Halpern et al. 1971). Die Wirksamkeit dieser Therapieform konnte jedoch erst 1994 dokumentiert werden (Shores et al., 1994).

Die erste klinische Studie der bis dato betrachteten Patientendaten ergab 1971, dass die Lebenserwartung von Marfanpatienten im Durchschnitt auf die 4. bis 5. Dekade begrenzt war. Diese reduzierte Lebenserwartung war vor allem durch den plötzlichen Tod durch rupturierte Aortenaneurysmen begründet. Im Jahre 1986 veröffentlichte Gott die erste Studie über den prophylaktischen Wert der Wiederherstellung der veränderten Aorta mit dem „Composite graft“ (Gott et al., 2002).

In den ersten 100 Jahren der Forschung über das Marfan-Syndrom gelang es, die Veränderungen in den Organsystemen Herz und Gefäße, Auge und Skelett zu

charakterisieren und Ansätze zur Behandlung der schwerwiegendsten Symptome im Bereich des Herz-Kreislaufsystems zu finden.

Doch erst gegen Ende des 20. Jahrhunderts wurden diagnostische Algorithmen entwickelt, um die Diagnosefindung zu vereinfachen und auch für mildere Verlaufsformen der Erkrankung zu sensitivieren. So fand 1988 das erste internationale Symposium zum Marfan-Syndrom statt und die diagnostischen Kriterien wurden in der Berliner Nosologie formuliert (Beighton et. al., 1988). Auch die molekulargenetischen Ursachen rückten nun in den Mittelpunkt des Interesses. Als Ursache der Veränderungen vermutete man zunächst Defekte in Kollagen bzw. Elastinmolekülen oder nicht funktionstüchtige Proteoglykane, bis man 1990 die Verursachung durch abnormes Fibrillin1 nachweisen konnte (Hollister et. al., 1990). Im gleichen Jahr wurde durch Kopplungsanalysen das FBN1-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 15 lokalisiert (Kainulainen et al. 1990). Im Jahre 1992 fand das zweite und im Jahre 1994 das 3. internationale Symposium über das Marfan-Syndrom in San Francisco bzw. Berlin statt.

Die Lebenserwartung von Marfanpatienten hat sich innerhalb der letzten 30 Jahre auf Grund vielfältiger Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie von Komplikationen enorm verbessert. Lag sie 1972 noch bei durchschnittlich 48 Jahren, steigerte sie sich bis 1993 auf 72 Jahre (Silverman, et al.) und ist heute bei optimaler Behandlung und Betreuung als annähernd durchschnittlich anzusehen. Mit den revidierten diagnostischen Kriterien der Gent Nosologie (de Paepe et al., 1996) werden auch die neuen diagnostischen Hilfsmittel der DNA-Analyse und die Untersuchung auf eine durale Ektasie mittels MRT berücksichtigt.

Die historische Entwicklung zeigt, dass das Wissen über die genetische Erkrankung „Marfan-Syndrom“ im vergangenen Jahrhundert extrem zugenommen hat und, obwohl auch heute noch keine ursächliche Therapie zur Verfügung steht, die Lebenserwartung und -qualität der Betroffenen mittlerweile wesentlich verbessert werden konnte.

1.2. Prävalenz

Bezüglich der Häufigkeit schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 1:5.000 bis 1:10.000 Fällen (Pyeritz, 1986). Neuere Schätzungen rücken das MFS mit einer

Prävalenz von 1:3000 bis 1:5000 sogar in die Nähe der zystischen Fibrose oder der Neurofibromatose Typ I (Raghunath et. al., 1997, persönliche Mitteilung von R. Pyeritz). In Deutschland kann man von ungefähr 8.000 Erkrankten ausgehen (Marfanhilfe Dtd.), in den USA sind zurzeit ca. 200.000 Patienten von der Diagnose betroffen (Hamod et al., 2003). Die Erkrankung zeigt keine Geschlechtsprävalenz und tritt in allen Rassen und Kulturen ungefähr gleich häufig auf (Pyeritz, 1986).

1.3. Vererbung

Das Marfan-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt, somit kann in betroffenen Familien nicht eine Generation übersprungen werden, es kann jedoch zu einem sehr unterschiedlichen klinischen Ausprägungsgrad innerhalb einer Familie kommen. Die Wahrscheinlichkeit, die Mutation an die eigenen Nachkommen weiter zu geben, liegt bei einem Elternteil mit nachgewiesener Mutation somit bei 50%. Es wurde postuliert, dass bei höherem Alter des Vaters das Risiko für eine Neumutation im Spermium zunehme. (Pyeritz, 1986). In neueren Forschungen wurde diese These jedoch nicht mehr aufgegriffen.

Zur Zeit geht man von etwa 30% sporadischen Fällen durch Neumutationen und 70% familiärem Auftreten aus (Carrel et. al., 2003). Es gibt Annahmen, dass das Auftreten einer Spontanmutation eventuell mit klinisch schwereren Verläufen assoziiert sein könnte (Pyeritz, 1994). Wird bei einem vom Marfan-Syndrom betroffenen Kind eine in der Familie neu aufgetretene Mutation festgestellt, ist das Wiederholungsrisiko bei einem Geschwisterkind als gering anzusehen. Es sind allerdings auch Fälle von Keimbahnmosaiken beobachtet worden, bei denen die Mutation, obwohl bei den Eltern nicht nachgewiesen, bei mehreren Kindern auftrat (Rantamäki et al., 1999).

1.4. Molekulargenetische Grundlagen

Die Ursache der Veränderungen in den unterschiedlichen Organsystemen liegt auf molekularer Ebene im Fibrillin-1-Molekül. Dieses cysteinreiche Glykoprotein ist ein Hauptbestandteil der freien Mikrofibrillen und der Mikrofibrillen des Bindegewebes,

die mit elastischen Fasern assoziiert sind. Sie finden sich vor allem in den Zonulafasern des Auges, in der Arterienwand, in der Haut sowie im hyalinen Knorpel und im Periost. Sie sind ca. 10-12 Nanometer groß. Isolierte Mikrofibrillen weisen beim Marfanpatienten ultrastrukturelle Veränderungen in Form von einer gestörten Textur auf, wie durch immunzytochemische Untersuchungen festgestellt werden konnte (Hollister et. al., 1990). Die Ursache liegt in der dominanten Mutation im Fibrillin-Gen, aus dem qualitativ oder quantitativ gestörtes Fibrillin hervorgeht. Histologisch zeigt sich dies in der Tunica media der Aortenwand bei Marfanpatienten, die an Aortenaneurysmen infolge zystischer Medianekrose verstorben sind.

Das FBN1-Gen ist mit 110 Kilobasen überdurchschnittlich groß und besteht aus 65 Exons, die für 57 Proteinmodule mit durchschnittlich jeweils 50 Aminosäuren kodieren. 47 dieser Proteinmodule sind dem epidermalen Wachstumsfaktor sehr ähnlich, die meisten davon können Kalzium binden, das vermutlich zur Stabilität der Fibrillinmoleküle und der Mikrofibrillen beiträgt (Handford et al., 1991).

1.5. Mutationsanalyse

Auf Grund der Größe des FBN1-Gens ist die Mutationsanalyse eine technische Herausforderung. Neben der Sequenzanalyse, SSCP (single strand conformation polymorphism) -analysis, und TGGE (temperature-gradient-gel electrophoresis), die alle sowohl zeit- und kostenaufwendig sind, beschreiben Biggin et al. die DHPLC (denaturing high-performance liquid chromatography) als zukünftig erfolgversprechende Methode, mit der eine Mutationsaufklärung in 93% der Fälle erreicht werden könnte (Biggin et al., 2004).

Im Rahmen des molekulargenetischen Gutachtens bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms werden Leukozyten aus EDTA-Blut gewonnen und die DNA mittels PCR amplifiziert. Anschließend werden alle 65 Exons des FBN1 Gens sequenziert. Ist in der Familie des Indexpatienten bereits eine das Marfan-Syndrom verursachende Mutation bekannt, genügt es, dass betreffende Exon und die angrenzenden Introns zu sequenzieren, was den Nachweis erheblich erleichtert. In 90% der Fälle mit einem klinisch gesicherten Marfan-Syndroms kann mittlerweile auch eine verursachende Mutation gefunden werden, während in 10% der Fälle eine Hautbiopsie

mit daraus gezüchteten Fibroblasten notwendig ist, um deren abnormale Struktur zu zeigen (Carrel et al., 2003). Der Nachweis einer Mutation ist vor allem dann sinnvoll, wenn in betroffenen Familien mit bekannter Mutation der klinische Nachweis oder Ausschluss bei Kindern und Jugendlichen nicht gelingt. Allerdings sind mittlerweile auch Familien mit Marfan-Syndrom in der Literatur beschrieben, die sich nicht zum Fibrillinlocus koppeln lassen, sondern Mutationen in einem noch unbekannten Gen auf Chromosom 3 aufweisen (Collod et al., 1994). Die Schwierigkeit der Diagnosestellung rein auf Grund des Nachweises einer Mutation besteht darin, dass es auch nicht krankmachende Mutationen im FBN1-Gen gibt, sogenannte Polymorphismen.

1.6. Differentialdiagnosen

1.6.1. Das neonatale Marfan-Syndrom

Das neonatale oder infantile Marfan-Syndrom tauchte erstmals 1989 als eigene Entität in der Literatur auf (Gross et. al., 1989). Ebenfalls 1989 beschrieben Mathieu, Labeille et al. zwei Fälle, in denen ein unmittelbar nach der Geburt diagnostiziertes Marfan-Syndrom zum Tod der Neugeborenen durch Herz- Kreislaufversagen führte. Diese beiden Patienten fielen besonders durch ihre Haut vom cutis laxa Typ auf.

Das neonatale Marfan-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine zumeist unmittelbar nach der Geburt oder zumindestens im ersten Lebensjahr mögliche Diagnose aufgrund typischer Symptomatik und eine dramatische Letalität von 73-100% bei Diagnose vor dem 3. Lebensmonat oder perinatal (Kodolitsch et al., 1998). Es wird allgemein von einem 100% sporadischem Auftreten ausgegangen (Gross et al., 1989). Allerdings schilderten Schollin und seine Kollegen 1988 einen Patienten mit fraglichem homozygotem Marfan-Syndrom, der im Alter von 4 Monaten verstarb. Die Diagnose war zuvor bei den Eltern nicht gestellt worden.

Interessanterweise liegen die Mutationen bei Patienten mit neonatalem Marfan-Syndrom immer in den Exons 24-32 des Chromosoms 15. Die erhöhte Letalität im ersten Lebensjahr ist vor allem durch eine kardiopulmonale Insuffizienz bedingt (Kodolitsch et al., 1998).

Durch die niedrige Lebenserwartung reicht eventuell der kumulative mechanische Stress der Aortenwand zeitlich nicht aus, um zu Aortendissektionen zu führen, die bei der adulten Form die Haupttodesursache darstellen. Die skelettalen Symptome sind gekennzeichnet durch besonders auffällige Arachnodaktylie, überstreckbare Finger-, Hand- und Fussgelenke, Pectus carinatum oder excavatum, Dolichozephalie und besonders die auffällige Fazies: breite Nasenbrücke, bläuliche Skleren, antimongoloide Lidachse, tief angesetzte Ohren (groß und schlapp, sogenannte Knautschohren), hoher gotischer Gaumen, partielle Gaumenspalte, Mikrogenesie, Skoliose, malare Hypoplasie, betonte Stirn, Pes planus. Besonders charakteristisch sind die sogenannte „old man appearance“ und angeborene Kontrakturen in 64% der Fälle. Die Neugeborenen zeigen häufig folgende Augensymptome: Ektopia lentis nach oben, Iridodonesis, Myopie, Keratokonus, große tiefliegende Augen (Enophthalmus), zunehmende axiale Bulbuslänge und eine flache Kornea. Die kardialen Auffälligkeiten sind vor allem: Dilatation der Aortenwurzel, Mitralklappenprolaps, Herzgeräusche, Trikuspidalklappenprolaps, Kammervergrößerung, ventrikuläre Hypertrophie, offener Ductus Botalli, offenes Foramen ovale, septale Defekte, Aortenruptur, Aneurysma dissecans anderer Gefäßregionen (Morse et. al., 1990).

Viele Symptome sind auch für das klassische Marfan-Syndrom beschrieben, charakteristisch ist jedoch das wesentlich frühere Auftreten schwerwiegender Symptome. Da das neonatale Marfan-Syndrom außerordentlich selten ist, soll dieses Krankheitsbild aus den weiteren Betrachtungen ausgeklammert werden. Die Kenntnis dieser Differentialdiagnose ist jedoch für den betreuenden Kinderarzt oder Geburtshelfer von entscheidender Bedeutung. Desweiteren gelten folgende Krankheiten als Differentialdiagnosen des Marfan-Syndroms:

1. kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie (CCA), Beals-Hecht-Syndrom
2. familiäres thorakales Aortenaneurysma
3. familiäre Aortendissektion
4. familiäre Ektopia lentis
5. familiärer marfanoider Habitus

6. MASS-Syndrom (Myopie, Mitralklappenprolaps, geringe Aortenerweiterung, Hautstreifen und Skelettbeteiligung)
7. familiäres Mitralklappenprolaps-Syndrom
8. Stickler-Syndrom (hereditäre Arthro-Ophthalmopathie)

Das Shprintzen-Goldberg-Syndrom wurde nach Veröffentlichung der Genter Nosologie aus der Liste der Differentialdiagnosen entfernt (de Paepe et al., 1996). Durch die Differenzierung zwischen Marfan-Syndrom und Einzelorgan-Manifestationen soll das Auftreten falsch-positiver Diagnosen vermindert werden. Auch soll eine höhere prognostische Trennschärfe (dissektionsgefährdet versus nicht gefährdet) erzielt werden. Andererseits kann die Differenzierung zu einer Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos von Patienten mit dem Phänotyp einer pathologischen Aorta führen (Kodolitsch et al., 1998).

9. Das Ehlers-Danlos-Syndrom

Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist eine heterogene Gruppe von vererbbaaren Bindegewebsstörungen, die ähnlich wie beim Marfan-Syndrom Band- und Gelenkapparat, Augen sowie Gefäße befallen. Kennzeichnend und diagnoseführend ist jedoch der Befall der Haut.

Patienten mit dem nach den beiden Dermatologen Edvard Ehlers und Henri Alexandre Danlos benannten Krankheitsbild (synonym: Fibrodysplasia elastica generalisata congenita) können klinisch Auffälligkeiten aufweisen, die sich teilweise mit den Merkmalen des Marfan-Syndroms überlappen. So können diese Kinder ebenfalls unter einer Hypermobilität der Gelenke, einer Kyphoskoliose, Spondylolisthesis und einem Pes planus leiden. Desweiteren zählen Myopie und Linsenektopie sowie ein Mitralklappenprolaps und die Dilatation der distalen Aorta zu den Hauptauffälligkeiten. Auch diese Patienten sind in Bezug auf das Auftreten eines Aneurysma dissecans gefährdet, ebenso kommen Hernien jeglicher Lokalisation gehäuft vor, allerdings ist die Erkrankung eher mit Kleinwuchs vergesellschaftet.

Charakteristisch für die Erkrankung ist die angeborene Hyperelastizität und Vulnerabilität der Haut mit zigarettenpapierartigen Narben und die Brüchigkeit der Gefäße mit Neigung zu pseudotumorös verkalkenden Hämatomen und Aneurysmen (Leiber et al., 1990). Die Prävalenz der Erkrankung wird in der Literatur mit 1:150000 angegeben und liegt somit deutlich unter der des Marfan-Syndroms (Wiedemann et al., 2001). Es werden nach klinischen, biochemischen und genetischen Merkmalen derzeit 10 verschiedene Typen unterschieden. Die Ursache liegt in Synthesedefekten der Prokollagenketten oder Reifungsstörungen des Kollagens, Typ I-IV, Typ VII und VIII werden ebenso wie das Marfan-Syndrom autosomal-dominant vererbt. Der klassische Typ I wird durch eine Mutation Mutation im COL5A1 oder COL5A2-Gen hervorgerufen, eine ursächliche Therapie der Erkrankung ist derzeit ebenso wie beim Marfan-Syndrom noch nicht möglich.

10. Die Homocystinurie

Die 1962 erstmals beschriebene autosomal-rezessiv erbliche Stoffwechselstörung im Metabolismus der schwefelhaltigen Aminosäuren führt durch einen Mangel an Cystathionin- β -Synthase (Typ I) oder einen Mangel an 5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (Typ II) zur Anhäufung von Homocystin in den Körperflüssigkeiten und im Gewebe. Die Patienten fallen durch einen marfanoiden Habitus mit Hochwuchs, Arachnodaktylie, schmalem langen Gesicht, hohem Gaumen, Pectus carinatum oder excavatum, Skoliose und Hernien auf. Im Gegensatz zum Marfansyndrom tritt häufig eine Linsenluxation nach unten auf (beim Marfan-Syndrom eher nach oben). Die Hauptkomplikation der Erkrankung besteht in der Neigung zu Thromboembolien und hochgradig verfrühter Entwicklung von Arteriosklerose. Im Unterschied zum Marfan-Syndrom haben Patienten mit Homozystinurie häufig erythematöse Hautflecken, dünne spärliche, trocken-blonde Haare und leiden meist an geistigen Entwicklungsstörungen. Die Häufigkeit liegt bei etwa 1:50000 bis 1:150000. Es ist von entscheidender Bedeutung bei Patienten mit marfanoidem Habitus das Vorliegen einer Homocystinurie differentialdiagnostisch auszuschließen, da die Hälfte der Patienten (Typ IA) mit hochdosierten Vitamin- B6-Gaben therapiert werden kann, bei Typ B kann der Verlauf

mit methoioninarmer und L-Zystin-angereicherter Dauerdiät günstig beeinflusst werden. Somit können Todesfälle durch thrombembolische Komplikationen vermieden werden, ein Screening ist mit Harntests möglich (Wiedemann et al., 2001). In der Jenaer Sprechstunde wurde der Homocystinspiegel im Blut bei jedem Patienten mit Verdacht auf Marfan-Syndrom quantitativ bestimmt.

1.7. Beteiligung der einzelnen Organsysteme

1.7.1. Kardiovaskuläre Manifestationen

Die häufigste und bedrohlichste kardiovaskuläre Beteiligung beim Marfan-Syndrom ist die Anuloektasie. Diese pathologische Erweiterung des Sinus aortae kann auf die Aorta ascendens übergehen und zur Insuffizienz der Aortenklappe führen. Bei der Aortendissektion werden nach der Stanford-Klassifikation zwei Typen unterschieden, Typ A und Typ B. Während bei Typ A das Doppellumen bereits im Bereich der Aorta ascendens beginnt, ist diese beim Typ B nicht betroffen. Man spricht ab einer Dauer von 14 Tagen von einer chronischen Dissektion. Während beim Typ A immer eine notfallmäßige Operation durchgeführt werden muss, die die Entfernung des rupturgefährdeten Areals meist zusammen mit der Aortenklappe beinhaltet, kann beim Typ B erst ein medikamentöser Therapieversuch unternommen werden. Beim Patienten mit Marfan-Syndrom liegt häufig eine generelle Ektasie der Aorta bei chronischer Dissektion vor, sodass der allmähliche Ersatz der gesamten Aorta durch eine Prothese droht.

Eine Mitralklappendysfunktion durch myxoide Degeneration der Mitralklappe ist ebenfalls ein häufiges Problem beim Marfanpatienten, das sowohl altersabhängige Progredienz, als auch eine Geschlechtsprävalenz (Frauen > Männer) zeigt (Kaemmerer, 2004). Durch den Mitralklappenprolaps kann es zur Insuffizienz kommen, die außer hämodynamischer Belastung auch zu Rhythmusstörungen führt. Es sollte wie auch beim Nichtmarfanpatienten eine OP im Stadium II-III erfolgen. Nachdem lange Zeit der Mitralklappenersatz durch eine mechanische Klappenprothese die Therapie der Wahl war, gibt es nun neuere Techniken der Mitralklappenrekonstruktion mit kombinierter

Ringraffung und Segelplastik. Ein solcher Eingriff kann bei Bedarf mit einem elektiven Aortenersatz kombiniert werden (Heinemann et al., 1996).

Zur Diagnostik der kardiovaskulären Manifestationen eignen sich neben Auskultation und Bewertung eines Thorax-Röntgenbildes in zwei Ebenen vor allem die transthorakale Echokardiographie und in Abständen eine MRT oder CT-Untersuchung, diese besonders bei Progredienz des Befundes und nach chirurgischer Intervention. Bei Kindern ist die Durchführung eines MRT wegen der fehlenden Strahlenbelastung zu bevorzugen, obwohl eine Sedierung oder eine Intubationsnarkose bei kleinen Kindern in Kauf genommen werden muss. Die Vorteile liegen im Vergleich zur Echokardiographie in der besseren Beurteilbarkeit der Herzkammern und der aufsteigenden Aorta bei durch Trichterbrust komplizierten anatomischen Verhältnissen und in der Darstellbarkeit der Bauchaorta und der abgehenden Gefäße. Auch die transösophageale Echokardiographie erlaubt heute eine sichere Beurteilung der Aorta, allerdings nur bis zum Zwerchfell und setzt bei jüngeren Kindern eine ausreichende Sedierung voraus. Obwohl bisher keine Assoziation zwischen therapiebedürftigen Rhythmusstörungen und dem Marfan-Syndrom nachgewiesen wurde, berichten von Kodolitsch et al. vom Vorliegen von Palpitationen bei 38% der Patienten. Auch Schwindel oder Synkopen treten gehäuft auf. In jedem Fall empfiehlt sich die routinemäßige Durchführung eines EKGs.

Hinsichtlich der kardiologischen Überwachung und Betreuung wird für Patienten mit gesichertem Marfan-Syndrom heute folgendes empfohlen (Kodolitsch et al., 1998):

Bei nicht voroperierten Patienten mit einem Aortendurchmesser von weniger als 40 mm sollte eine nichtinvasive Vermessung der Aorta in jährlichen Abständen durchgeführt werden, während bei einem Aortendurchmesser von mehr als 40mm, einer Zunahme der Aortenratio von mehr als 5% pro Jahr, positiver Familienanamnese für Dissektion oder einer Dilatation über den Sinus valsalvae hinaus die Kontrolle halbjährlich erforderlich wird. Ab einem Aortendurchmesser über 50 mm bei Erwachsenen stellt sich die Frage, ob prophylaktisch interveniert werden muss, was vom Einzelfall und den Begleiterkrankungen abhängig gemacht werden muss. Bei Aortendurchmessern über 55 mm wird heute meist operiert. Für Kinder ist es schwierig, absolute Grenzwerte zu finden. Man bezieht sich meist auf das Verhältnis des Aortendurchmessers zur Körperoberfläche und auf die Progredienz der Dilatation (El Habbal, 1992).

Es werden für Kinder halb- bis einjährige Untersuchungsintervalle empfohlen, nach Einleitung einer Beta-Blockertherapie sind einjährige Intervalle vertretbar. Auch nach einem operativen Eingriff ist die weitere Kontrolle mittels CT oder MRT wichtig, um eventuelle Rückfälle frühzeitig zu erkennen. Ein weiteres wichtiges Thema in der Beratung des Marfanpatienten und seiner Eltern stellt die Endokarditisprophylaxe dar. Die Endokarditis lenta zählt mit 3% der bekannten Todesursachen zu den häufigeren Komplikationen des Marfan-Syndroms (Kodolitsch et al., 1998). Die subakute Verlaufsform wird häufig durch *Streptococcus viridans* verursacht und macht sich durch unspezifische Symptome wie mäßige Temperaturen, Appetitmangel und Abgeschlagenheit bemerkbar. Oftmals prädisponiert eine schlechte Abwehrlage und ein Klappenfehler gerade jugendliche Marfanpatienten nach kleineren chirurgischen Eingriffen wie Zahnextraktionen für diese Infektion. Deshalb ist es wichtig, dass Marfanpatienten bei jedem Eingriff, der zu einer Bakteriämie führen kann, eine Antibiotikaprophylaxe erhalten. Bei einem Mitralklappenprolaps hat der Patient bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen wie Tonsillektomie, instrumentelle Untersuchung des Verdauungstraktes und Zahnbehandlung ein 5-fach erhöhtes Risiko. Jeder Marfanpatient sollte auch ohne erkennbare Beteiligung kardiovaskulärer Strukturen vor dem Eingriff eine zumindestens orale Antibiose erhalten (empfohlen wird Amoxicillin, bei Penicillin-Allergie Clindamycin, Cephalexin, oder Azidomycin) (Ryan-Krause, 2002). Bei Vorerkrankung ist eine intravenöse Antibiose notwendig (Kodolitsch et al., 1998). Aus diesem Grund ist die Ausstellung eines Herzpasses erforderlich.

1.7.2. Manifestationen des Marfan-Syndroms an den Augen

Eine Beteiligung der Augen ist häufig der erste klinische Hinweis auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Vorsorgeuntersuchung beim Augenarzt von Eltern schulpflichtiger Kinder häufig wahrgenommen wird, zum anderen ist die Ektopia lentis ein relativ spezifisches Merkmal.

Wie von Hamod et al. 2003 beschrieben, stellen sich ca. 12% der Patienten wegen ophthalmologischer Auffälligkeiten in der Spezialsprechstunde vor, bei denen die Diagnose Marfan-Syndrom in 78% der Fälle bestätigt wird. Die Ektopia lentis gilt als

der sicherste prädiktive Faktor und liegt bei rund 65% der Patienten im Laufe des Lebens vor, ca. 30% aller Marfanpatienten werden vom Augenarzt entdeckt. Die Verlagerung der Linse kann so gering sein, dass sie nur bei einer Untersuchung mit der Spaltlampe bei kompletter Mydriasis erfasst wird (Linsensubluxation) (MarfanSpectrum, augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen).

Meistens erfolgt die Verlagerung der Linse nach temporal oben und liegt beidseitig vor, sie kommt zustande, weil das abnorme Fibrillin in den Zonulafasern zu verminderter Reißfestigkeit der Linse führt. Als Folge der Linsenluxation kann ein Schlottern der Iris folgen, der Patient wird darauf durch eine Visusminderung aufmerksam. Die Therapie besteht, solange die subluxierte Linse noch in der optischen Achse liegt, in der Korrektur durch Brillengläser oder eine Hornhautkontaktlinse. Die Indikation für die operative Entfernung der Linse ist dann gegeben, wenn sie ein Sekundärglaukom durch einen Pupillarblock oder entzündliche Reaktionen verursacht. Ist die Linse in die Augenvorderkammer luxiert, wird sie extrahiert, nachdem die Pupille mit Miotika verengt wurde. Bei einer Luxation in den Glaskörper mit begleitender entzündlicher Reaktion und der Gefahr der Netzhautablösung ist eine Vitrektomie notwendig. Während bei Kleinkindern operiert werden sollte, sobald der Äquator der Linse durch die Mitte der Pupille geht oder ein Strabismus oder Nystagmus auftritt, ist die Entscheidung bei Schulkindern mehr vom Sehvermögen und der Netzhautfunktion abhängig. In jedem Fall ist der Eingriff in den letzten Jahren viel schonender geworden. Früher wurde die ganze Linse extrahiert und das Auge blieb aphak, eine Korrektur musste mittels Gläsern erreicht werden. Heute wird meist eine künstliche Linse implantiert und mit speziellen Techniken fixiert, hierbei werden sehr gute Ergebnisse in Bezug auf die Visusverbesserung erzielt (Carrel et. al., 2003).

Weitere Veränderungen, die im Bereich der Augen auftreten, sind Schielen, Kurzsichtigkeit, bläuliche Skleren, vergrößerte Skleren, vergrößerte Hornhaut sowie Anomalien des Kammerwinkels, der Iris oder des Ziliarkörpers. Der Strabismus resultiert meist aus dem unterschiedlichen Visus beider Augen, deshalb ist eine frühzeitige Kontrolle des Visus bei betroffenen Kindern sinnvoll. Veränderungen im Bereich des Kammerwinkels sind meist angeboren und können zum Glaukom führen. Ein wenig entwickelter Ziliarkörper, eine zu weit hinten ansetzende Iris und eine Unterentwicklung der Iris mit ihren Muskeln sind Ursachen für die enge Pupille und die

Durchleuchtbarkeit der Iris. Auch der Graue Star tritt bei Marfanpatienten gehäuft auf, meist im Alter zwischen 40 und 50 Jahren. Ebenso hat der Grüne Star unter Marfanpatienten eine höhere Prävalenz als in der Normalbevölkerung, daher sollte die Augeninnendruckmessung Teil jeder Routineuntersuchung beim Augenarzt sein. (MarfanSpectrum, augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen). Im Bereich der Netzhaut können Degeneration oder Ablösung auftreten (hochgradige Myopie als Risikofaktor), die wie das Glaukom und der Katarakt zu den Folgeerkrankungen zu rechnen sind.

1.7.3. Wachstumsauffälligkeiten bei jugendlichen Marfanpatienten

Wie Erkula et. al. 2002 schilderten, ist es notwendig, die Wachstumsdaten und Untersuchungen von Reifezeichen (Knochenalter) mittels Röntgenbildern zu sammeln und auszuwerten, da der Kliniker Entscheidungshilfen für seine Therapieplanung bezüglich Wachstumslenkung durch Hormonbehandlung und chirurgische Maßnahmen benötigt. Außerdem müssen orthopädische Probleme wie die weitverbreitete Skoliose und kardiovaskuläre Komplikationen zeitgerecht konservativ bzw. chirurgisch angegangen werden. So ist z.B. der Einsatz eines Korsetts aus orthopädischer Sicht besonders sinnvoll, wenn noch mindestens 1 Jahr bis zur endgültigen Skelettreife (Risser 4) erwartet wird. Ebenso ist bekannt, dass, wenn bei einem Jugendlichen mit Verdacht auf Marfan-Syndrom bis zum 18. Lebensjahr, also nach Abschluss des Hauptlängenwachstums, noch keine Aortenerweiterung aufgetreten ist, höchstwahrscheinlich keine höhergradige frühzeitige Aortenbeteiligung vorliegt (Kaemmerer, 2004).

Hervorzuheben ist, dass der Body-Mass-Index (BMI) für Marfan Patienten meist unter dem der Durchschnittsbevölkerung liegt, was durch ein generelles Defizit an Skelettmuskel, subkutanem Fettgewebe oder beidem zu erklären ist.

1.7.4. Manifestationen des Marfan-Syndroms am Skelettsystem

Auffälligkeiten des Skelettsystems bestehen laut Hamod et al. bei ca. 93% der beobachteten Marfanpatienten. Aufgrund ihrer Häufigkeit auch in der Normalbevölkerung sind sie jedoch nur in 21% der Fälle der eigentliche Grund der

Vorstellung in der Spezialsprechstunde, in diesem Patientenkollektiv wird die Diagnose in 40% der Fälle gestellt. Dies zeigt, dass die orthopädischen Auffälligkeiten zwar eher unspezifisch für die Diagnosestellung sind, dennoch muss auf sie besonders im Jugendalter besonderes Augenmerk gerichtet werden.

Ungefähr bei jedem zweiten Marfanpatienten liegt eine Skoliose vor, die unterschiedliche Schweregrade annehmen kann. Jeder dritte Jugendliche mit Marfan-Syndrom hat eine Skoliose, die aktiv mittels Korsett oder Operation behandelt werden muss (Ryan-Krause, 2002). Die Skoliosen treten meist früher auf als die vergleichbaren idiopathischen Skoliosen nicht betroffener Jugendlicher. Sie resultieren aus dem schwachen Bindegewebeagerüst in Kombination mit dem frühzeitigen und überdurchschnittlichen Längenwachstum. Dies erklärt, warum sie meist auch ausgeprägter, rigider und damit schmerzhafter als die idiopathische Form werden. Sie sind außerdem durch eine rasche Progredienz gekennzeichnet, die eine frühzeitige Diagnose und Therapie erfordert. Es werden zwei Skoliosekurven unterschieden, die häufigere ist die thorakolumbale s-förmige Skoliose, die typischerweise eine kyphotische statt eine lordotische Komponente zeigt. Die zweite Form ist durch eine rein rechtskonvexe thorakale Krümmung gekennzeichnet, sie hat eine lordotische Komponente. Obwohl die Skoliosen bei jugendlichen Marfanpatienten schwer aufzuhalten sind, sollte ab einem Krümmungswinkel von etwa 15-20° eine Korsettbehandlung begonnen werden. Ab einem Krümmungswinkel von 40° auf der Röntgenübersichtsaufnahme oder bei rascher Progredienz vor abgeschlossenem Wachstum ist die Indikation für eine operative Behandlung gegeben. Je nach Stand des pubertären Wachstums wird eine rein dorsale oder kombinierte ventro-dorsale Instrumentation vorgenommen (Carrel et. al., 2003). Neben einer physiotherapeutischen Beübung ist auch die Teilnahme am Sportunterricht für Kinder mit einer Skoliose, gleich welchen Schweregrads, indiziert (Sitzmann, 2002). Eine beim Marfanpatienten ebenfalls überdurchschnittlich häufige Spondylolisthesis ist beim beschwerdefreien Kind als Zufallsbefund nicht behandlungsbedürftig. Treten vermehrt Rückenschmerzen auf und wird röntgenologisch eine Dislokation nach Meyerding I/II festgestellt, sollte eine Ruhigstellung in einem Mieder oder Korsett erwogen werden. Führt dies nicht zur Beseitigung der Schmerzen oder schreitet der Gleitvorgang voran (nach Meyerding III bis IV), sollte eine posterolaterale Fusion operativ erfolgen (Sitzmann, 2002). Sicherlich treten auf Grund des schnellen

Wachstums bei jugendlichen Marfanpatienten ebenso wie in der Normalbevölkerung auch häufig „Rückenschmerzen“ ohne eigentliches pathologisches Korrelat im Sinne von muskulären Dysbalancen auf, was die Bedeutung von moderater sportlicher Bestätigung in Schule und Freizeit unterstreicht.

Ein weiteres, aus der abnormen Bindegewebsstruktur resultierendes Problem ist die habituelle Luxation oder Subluxation von Gelenken (z.B. Schultern, Hüfte, Patella). Hier kann eine Physiotherapie mit Muskelkräftigung und im ausgeprägtesten Fall eine Weichteiloperation hilfreich sein.

Durch eine Protrusio acetabuli, die pathologische Vorwölbung des Pfannenbodens ins kleine Becken, kann es bei Marfanpatienten durch die Fehlstellung verfrüht zu einer Coxarthrose kommen, die im Laufe der Zeit die Implantation einer Endoprothese notwendig machen kann. Die Streckhemmung im Ellbogengelenk lässt sich ebenso durch die besondere Ausformung der knöchernen Gelenkanteile erklären (Ratgeber der Marfan Hilfe Dtl., 2000).

Ca. 1% aller Thoraxdeformitäten sind gekoppelt mit dem Marfan-Syndrom bzw. mit marfanoiden Zügen, eine familiäre Häufung wird beobachtet. Ursache der Thoraxdeformität ist ein genetisch festgestellter Defekt des Knorpel- und Knochenwachstums zum Brustbeinübergang, wobei eine Fehlsteuerung der Chondrotonien-Schwefelsäure eine führende Rolle spielt. Die Knorpelmatrix zeigt strukturelle Veränderungen, die in der anatomischen Veränderung der kollagenen Fibrillen einerseits und in Störungen der Eiweißzusammensetzung in der Knorpelzellen andererseits bestehen (Willital, 2003).

Bei einer Thoraxdeformität wie der Trichterbrust treten üblicherweise keine Schmerzen auf, allerdings kann der psychische Leidensdruck für den Patienten groß sein. Bei sehr ausgeprägten Fällen können auch Funktionseinschränkungen in Form von kardiopulmonalen Beeinträchtigungen resultieren. Diese sollten mittels Ruhe- und Belastungs-EKG sowie Lungenfunktionsuntersuchungen objektiviert werden. Im Extremfall kann aus der Einschränkung des Lungenvolumens eine restriktive Lungen-erkrankung resultieren (Kodolitsch et. al., 1998). Ebenso wie in der Normalbevölkerung sind Jungen mit Marfan-Syndrom häufiger betroffen, eine konservative Therapie ist nicht möglich. Es existieren zur kosmetischen Korrektur verschiedene Ansätze, die vom Unterpolstern der Haut über dem Sternum mittels einer Pelotte bis zur Osteotomie von

Sternum und Rippen reichen. In jedem Falle sollten psychische Aspekte bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Die Füße beim Marfanpatienten sind üblicherweise lang und schmal und haben meistens eine überlange Großzehe. Bei mehr als der Hälfte der Patienten liegt ein Knick-Senk-Fuß (Pes planus) vor, der in 25% der Fälle so stark ausgeprägt ist, dass er eine Beschwerden verursachende Druckverteilung unter dem Fuß erzeugt. Ursächlich sind hier die schwache Band- und Muskelführung zu nennen (Ratgeber für Menschen mit Marfan-Syndrom, 2000). Anterior-posteriore Röntgenaufnahmen sollten die manuelle klinische Diagnose ergänzen, bei einem flexiblen Plattfuß empfiehlt sich die konservative Behandlung durch Anpassung von Schuheinlagen und vor allem Fußgymnastik zur Aufrichtung. Das operative Angehen empfiehlt sich, wenn der Plattfuß dekompensiert ist und das physiologische Abrollen unmöglich wird (Niethard, 1997). In ausgeprägten Fällen ist die orthopädisch technische Versorgung mit „Fußorthesen“ sinnvoll, sie sollen den steilen Talus ausgleichen (Carrel et. al., 2003).

Im Allgemeinen weniger bekannt und dadurch häufig zuwenig beachtet sind die Auffälligkeiten, die der hohe, enge Gaumen der Patienten mit sich bringt. Er kann auf Grund des Platzmangels zu einer Staffelfzellung der Zähne führen, die kieferorthopädischen Probleme mit sich bringt und eine langwierige Behandlung erforderlich macht (Ratgeber für Menschen mit dem Marfan-Syndrom, 2000).

1.8. Sport und Marfan-Syndrom

Immer wieder werden Fälle von jungen Leistungssportlern beschrieben, die an plötzlichem bis zur Obduktion unklarem Herztod starben, weil eine genetische Herzkrankheit vorher nicht erkannt wurde. Dieses kann auch bei Patienten mit Marfan-Syndrom auf Grund einer akut verlaufenden Aortendissektion passieren (Ryan-Krause, 2003). Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass moderate sportliche Betätigung unter Beachtung ärztlicher Hinweise auch dem Marfanpatienten einen Gewinn an körperlichen und seelischem Wohlbefinden bringt (Marron et. al., 2004). Blutdruck und Stoffwechsel werden reguliert, Stress abgebaut und gesundheitsschädliche Gewohnheiten wie Rauchen, Alkohol und unausgewogene Ernährung häufig durch das Streben nach körperlicher Fitness modifiziert. Die American Academy of Pediatrics hält

folgende Sportarten für empfehlenswert für Patienten mit Marfan-Syndrom: Badminton, Jogging, Tennis, langsame Aerobic, gemäßigtes Radfahren, Tischtennis, gemäßigtes Schwimmen, bei diesen Sportarten kommt es normalerweise nicht zu Kollisionen und sie sind für das Herz-Kreislaufsystem nur mäßig belastend.

Häufig ist für Kinder mit orthopädischen Problemen wie Skoliose, Pes planus und allgemeiner Bandlaxizität gezielte Physiotherapie zur Muskelkräftigung empfehlenswert, diese Übungen können ebenso wie Schwimmen auch in der Gruppe stattfinden, dies verstärkt zum einen die Motivation der Kinder und bewahrt sie ebenso vor Ausgrenzung.

In jedem Fall sollten isometrische Übungen wie Gewichtheben gemieden werden. Dem Jugendlichen wird zwar ein Muskelaufbau erstrebenswert erscheinen, jedoch ist dies durch die gestörte Bindegewebsstruktur nur in sehr engen Grenzen möglich. Außerdem sollten Sportarten mit einem hohen Kollisionsrisiko wie Basketball, Boxen, Eishockey, Fußball, Kampfsport, Ringen und ähnliches vom Marfanpatienten wegen dem Risiko der Aortenruptur nicht ausgeübt werden. Sportarten wie schnelles Laufen, intensive Aerobic, Turnen, Abfahrtsskilanglauf, Volleyball, Eis- und Rollschuhlaufen sind wegen der Gefahr von Kollisionen und stärkerer Belastung des Herz-Kreislaufsystems nur bedingt empfehlenswert. Wegen des Risikos des Pneumothorax verbietet sich Sporttauchen und das Fliegen im Flugzeug ohne Druckausgleich. Privat sollte darauf geachtet werden, nicht zu schwere Lasten zu tragen und die Grenzen der eigenen körperlichen Leistungsfähigkeit zu respektieren, Patienten die Beta-Blocker oder Verapamil einnehmen, sollten ihren Puls möglichst unter 100 Schläge die Minute halten.

Die Beratung des Jugendlichen mit gesichertem Marfan-Syndrom oder des Patienten bei dem der Verdacht auf das Vorliegen der Erkrankung noch nicht ausgeschlossen wurde bleibt eine wichtige und zugleich schwierige Aufgabe des betreuenden Arztes. Letzten Endes sollte die Entscheidung unter Einbeziehung der kardiologischen und orthopädischen Befunde im Einzelfall getroffen werden.

2 Zielstellung

Aus dem Überblick über den aktuellen Wissenstand zum Marfan-Syndrom geht hervor, dass es sich um ein Krankheitsbild mit extrem variabler phänotypischer Ausprägung handelt. Die Problematik für den Kliniker besteht darin, bei großem Spektrum an Erscheinungsformen eine verlässliche Diagnose zu stellen. Gerade da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine ursächliche Therapie der Erkrankung zur Verfügung steht, ist die frühzeitige Diagnose zur Verhinderung von Komplikationen von entscheidender Bedeutung. Folgende Fragen stehen bei dieser Untersuchung im Vordergrund:

1. Welche Merkmale der Genter Nosologie sind im Kindes- und Jugendalter (im Vergleich zum Erwachsenen) am häufigsten? Wie verändert sich die Merkmalsausprägung im Laufe der Jahre? Welche Unterschiede bestehen zwischen Jungen und Mädchen?

Da die Genter Kriterien für das Vollbild des Marfan-Syndroms im Erwachsenenalter formuliert wurden, sind sie auf Jugendliche, die mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms aus orthopädischen, kardiologischen oder endokrinologischen Sondersprechstunden geschickt werden, teilweise schlecht übertragbar. Es ist somit auch viel klinische Erfahrung nötig, einen neuen Patienten mit einzelnen marfantypischen Merkmalen zu beurteilen und einzuordnen. Da die Prävalenz des Marfan-Syndroms aber nicht allzu groß ist und sich in Deutschland nur wenige Zentren auf die Behandlung des Marfan-Syndroms spezialisiert haben, ist es eventuell für den Kliniker hilfreich, die sich über Jahre verteilenden Fälle miteinander zu vergleichen und in Bezug zu nationalen und internationalen Ergebnissen zu setzen.

2. Welche Bedeutung hat die genetische Diagnostik? Was können moderne Untersuchungsverfahren wie das MRT des Spinalkanals zur Diagnosefindung beitragen?

Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte hat sich in der Diagnosestellung und den Therapieoptionen dieser schwerwiegenden genetischen Erkrankung viel

verändert. Im Zuge des Fortschritts der apparativen Untersuchungsmethoden bekam die mit dem MRT feststellbare Duraektasie und die genetische Mutationsanalyse in spezialisierten Laboren zunehmend Bedeutung für die Diagnosefindung beim Marfan-Syndrom. Da im Zuge der Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen teure und aufwendige Untersuchungsverfahren wie die MRT-Untersuchung und die Mutationssuche immer stärker hinterfragt werden, ist es relevant, ihren Nutzen für die Betreuung des Patienten zu evaluieren.

3. Welche Unterschiede bestehen zwischen Patienten mit dem Vollbild des Marfan-Syndroms und Jugendlichen mit marfanoidem Habitus die zum Ausschluss der Erkrankung in die genetische Sprechstunde überwiesen werden?

4. Welche weiteren Merkmale gibt es, die die Diagnosestellung erleichtern können?

In diesem Zusammenhang sollen Untersuchungen wie die radiologische Bestimmung der Knochendichte, des Knochenalters und des Marfan-Index kritisch betrachtet werden und außerdem mögliche weitere klinische Merkmale vorgestellt werden.

5. Welche Unterschiede bestehen bezüglich der Sensitivität zwischen der Berliner und der Genter Nosologie?

6. Welche Auswirkungen hat die Erkrankung auf die psychosoziale Adaptation der Kinder- und Jugendlichen? Welche Probleme können auftreten? Welche Erkrankungen stehen eventuell in Zusammenhang mit dem Marfan-Syndrom?

3 Patienten und Methoden

In der vorliegenden Studie wurden Patienten betrachtet, die sich in der klinisch-genetischen Spezialsprechstunde der Kinderklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Zeitraum von ca. 10 Jahren bis zum November 2004 vorstellten. Alle Patienten wurden mit Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms oder zum Ausschluss desselben von unterschiedlichen Stellen in die Sprechstunde überwiesen. Im Einzelnen kamen die Patienten aus der endokrinologischen Sprechstunde, der Herzsprechstunde, der Asthmasprechstunde, vom Orthopäden, vom Kinderpsychiater, vom Augenarzt bzw. der Augenklinik sowie von ihrem heimatnahe Kinderarzt oder einer anderen Kinderklinik. Zur Evaluierung der marfantypischen Merkmale wurden die Poliklinikakten der Patienten inklusive aller Aufzeichnungen der untersuchenden Ärzte und die Befunde von radiologischen und kardiologischen Untersuchungen herangezogen. Ebenso wurden die Perzentilenkurven der Körpergröße und des Gewichts und vorhandene molekulargenetische und laborchemische Untersuchungen in diesem Zeitraum gewertet. Alle Patienten, die sich aufgrund ihres Lebensalters ab Januar 2004 nicht mehr regelmäßig in der Betreuung der genetischen Sprechstunde befanden, wurden angeschrieben und aufgefordert, sich nochmals vorzustellen, um einen aktuellen klinischen Status zu erheben und eventuell noch ausstehende Untersuchungen vornehmen zu lassen.

Patienten, die sich ab Januar 2004 erstmals oder im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung nochmals vorstellten, wurden mit einem an die Kriterien der Genter- Nosologie angelehnten Fragebogen evaluiert. Es wurde unter Einbeziehung der Befunde von Kardiologie, Radiologie, Kieferorthopäde, Augenarzt und Orthopädie, betrachtet, welche Haupt- und Nebenkriterien der Patient zeigt.

Zusätzlich wurde die Belastbarkeit des Kindes oder Jugendlichen in der Schule bzw. bei der Berufsausbildung und beim Sport sowie die soziale Integration des Kindes erfragt, um Hinweise auf den Umgang mit der Krankheit zu bekommen.

Bei Kindern, die in psychologischer Betreuung sind oder waren, wurden auch Arztbriefe und Berichte über diese Behandlung einbezogen.

3.1. Die Diagnose nach den Kriterien der Genter Nosologie

Nach den Kriterien der Genter-Nosologie von 1996, die für Erwachsene konzipiert wurde, kann die Diagnose gestellt werden, wenn mindestens zwei Haupt- und ein Nebenkriterium erfüllt sind. Die einbezogenen Patienten wurden zunächst bezüglich folgender Symptome näher betrachtet:

Hauptkriterien: (Genter Nosologie)

Skelett:

1. Pectus carinatum (Hühnerbrust, Kielbrust)
2. operationspflichtige Trichterbrust
3. Verhältnis Oberlänge zu Unterlänge kleiner als 0,85
4. Verhältnis Armspanne zu Körpergröße größer als 1,05
5. Murdoch-Zeichen (Daumenzeichen)
6. Steinberg- Zeichen (Handgelenkszeichen)
7. Skoliose mit Cobb-Winkel größer als 20°
8. Spondylolisthesis
9. Ellbogenextension eingeschränkt (kleiner als 170°)
10. Pes planus durch mediale Dislokation des inneren Malleolus
11. Protrusio acetabuli (radiologisch gesichert)

Nach den Kriterien der Genter Nosologie für Erwachsene gilt das Organsystem Skelett nur dann als mitbeteiligt, wenn mindestens vier der oben genannten Manifestationen vorliegen. Das Vorhandensein eines Hauptkriteriums gilt jedoch für die diagnostische Entscheidung als wichtiger als die Beteiligung des Organsystems.

Gefäße:

Dilatation der Aortenwurzel (mit oder ohne Aortenklappeninsuffizienz)

Aortendissektion

Augen:

Ektopia lentis

2. Myopie

ZNS:

Lumbosakrale Duraektasie

Genetik:

- ein Familienmitglied, das die diagnostischen Kriterien unabhängig vom Indexpatienten erfüllt
- Vorhandensein einer Mutation im FBN1-Gen, deren Zusammenhang mit dem Marfan-Syndrom als gesichert gilt
- Vorhandensein einer Mutation im FBN1-Gen, die von einem Verwandten vererbt wurde, bei dem unabhängig vom Indexpatienten die Diagnose Marfan-Syndrom gestellt wurde

Nebenkriterien:

Skelett:

1. Trichterbrust
2. überbewegliche Gelenke
3. gotischer Gaumen
4. Retrognathie
5. Wangenknochenhyperplasie

Herz:

- Mitralklappenprolaps
- Pulmonaldilatation oder Mitralingverkalkung vor dem 40. Lebensjahr

Lunge:

Spontanpneumothorax oder apikales Emphysem

Haut:

- Striae (ohne Gewichtsschwankungen oder Schwangerschaft)
- rezidivierende Hernien (mehr als zwei) oder Narbenhernien

Augen:

- flache Cornea oder Verlängerung der Bulbusachse,
- hypoplastische Iris oder hypoplastischer Ciliarmuskel, die eine verminderte Miosis verursachen

3.2. Patienten

Insgesamt wurden für diese Arbeit die Krankengeschichten von 52 Patienten im Alter von zum Zeitpunkt der Studie 0 bis 23 Jahren betrachtet. Davon waren 32 Patienten männlich und 20 Patienten weiblich. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bei der Erstvorstellung älter als 21 Jahre waren, da es sich um eine Untersuchung im Rahmen des Kindes- und Jugendalters handelt. Der jüngste Patient war bei der Erstvorstellung noch nicht ein Jahr alt. Patienten, bei denen primär nicht der Verdacht auf eine Marfan-Syndrom vorlag und die sich wegen einer anderen genetischen oder Stoffwechselerkrankung vorstellten, wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen. Auch vier Patienten (drei Jungen und ein Mädchen) bei denen die Untersuchungsergebnisse unvollständig waren und die nicht wieder einbestellt werden konnten, wurden aus der Datenanalyse ausgeklammert. Das neonatale Marfan-Syndrom als eigene Entität soll in dieser Untersuchung nicht näher betrachtet werden, zumal in Jena bisher kein Fall beschrieben wurde.

Alle Patienten stellten sich allein oder in Begleitung von Erziehungsberechtigten oder Betreuern in der ambulanten Sprechstunde vor. Neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung wurden die Größe und das Gewicht erfasst und eine Echokardiographie sowie eventuell weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt. Patienten, bei denen außer dem Verdacht auf ein Marfan-Syndrom noch andere chronische internistische, neurologische oder orthopädische Krankheiten bekannt

waren, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, da diese Krankheiten auch kombiniert mit dem Marfan-Syndrom vorliegen können.

Die Differentialdiagnosen Klinefelter-Syndrom und Homozystinurie wurden klinisch bzw. labortechnisch ausgeschlossen. Es wurde desweiteren soweit möglich versucht, die Familie des Indexpatienten in die klinische und genetische Diagnostik miteinzubeziehen, um eventuell betroffene Geschwisterkinder frühzeitig zu erkennen. Unter den 48 Patienten befinden sich 4 Geschwisterpaare und ein Fall, in dem der Cousin eines betroffenen Kindes mituntersucht wurde.

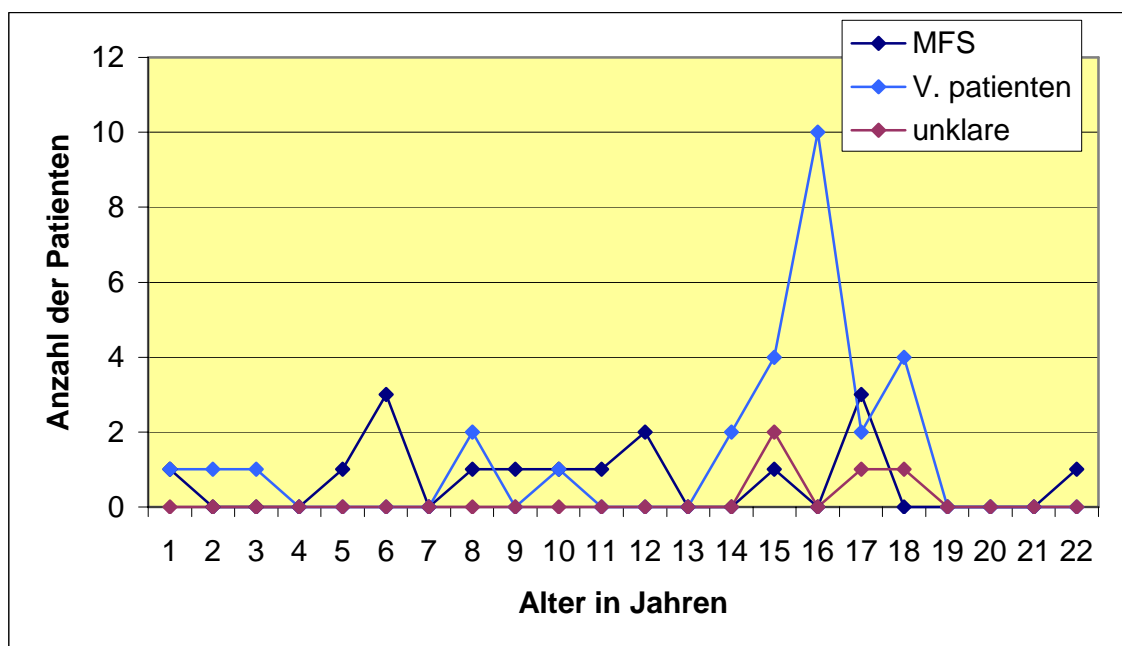


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten der Jenaer Sprechstunde

3.3. Allgemeine Methodik

3.3.1 Erfassung allgemeiner Patientendaten

Von den Patienten wurden neben den personenbezogenen Daten (Initialien, Geburtsjahr, Geschlecht und Alter bei der Erstvorstellung) das Vorhandensein von Haupt- und Nebenkriterien nach der Genter Nosologie als binäres Merkmal (1= Merkmal

vorhanden, 0= Merkmal nicht vorhanden) erfasst und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Desweiteren wurden folgende Merkmale ausgewertet: Körpergröße und Gewicht bei Erstvorstellung, Vorhandensein von Geschwistern (Zahl, Alter, Geschlecht), Familienanamnese bezüglich MFS: unauffällig oder positiv, Geburtslänge, Geburtsgewicht, Schuhgröße, Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen (Knochenalter: normal, akzeleriert oder retardiert, Knochendichte: normal oder vermindert und Marfan-Index: normal oder $\geq 8,5$, Dura-MRT: unauffällig oder $DSI > 3,75$). Die genaue Art und Lokalisation von Mutationen im FBN1-Gen wurde ebenso notiert wie Vorbefunde aus orthopädischer, chirurgischer, kieferorthopädischer oder psychologischer Behandlung und genaue Angaben zu sonstigen Erkrankungen aus vorliegenden Arztbriefen. Die Patienten wurden auf einer geeichten Personenwaage in Unterwäsche und ohne Schuhe gewogen, an einer geeigneten Messlatte vermessen und die Maße Armspanne sowie Ober- und Unterlänge wurden mit einem handelsüblichen Maßband nach der Messvorschrift von Hall et al. (1989) ermittelt. Zur Bestimmung der Armspanne wurden die Patienten mit vollständig horizontal ausgestreckten Armen (Rücken an einer Wand) aufgestellt und der Abstand zwischen den beiden ausgestreckten Mittelfingern gemessen. Das Maß Unterlänge wurde am aufrecht stehenden Patienten von der Symphyse bis zur Innenkante der Fußsohle bei vollständig gestreckten Beinen und parallel ausgerichteten Füßen ermittelt, die Oberlänge ergibt sich aus der Differenz zwischen Körperhöhe und Unterlänge.

3.3.2 Radiologische Untersuchungen

Bei allen Patienten, die sich ab Januar 2004 vorstellten, wurde eine Knochendichtemessung nach der Sahara-Methode, eine Echokardiographie und eine Abdomensonographie mit Doppler vorgenommen. In den Fällen, in denen ein Hochwuchs vorlag, erfolgte auch eine Bestimmung des Marfan-Index und des Knochenalters anhand eines Röntgenbildes der kindlichen Hand.

Bei Patienten mit dringendem Verdacht oder mit gesichertem Marfan-Syndrom wurde ein MRT der Wirbelsäule erstellt. Hiervon wurden Patienten unter 10 Jahren, Patienten mit Angstzuständen oder mit Metall in der Wirbelsäule nach Skoliose-OP ausgeschlossen. Ein MR-Angio wurde bei allen den Patienten mit schlecht beurteilbarer

Echokardiographie aufgrund schwieriger Schallverhältnisse oder auffälligen Befunden im Echo vorgenommen. Alle Ergebnisse zurückliegender Untersuchungen, besonders der Patienten, die sich nicht erneut vorstellten, wurden einbezogen.

Bestimmung des Marfan-Index (Sinclair-Index)

Der Marfan-Index wurde vom Radiologen wie folgt bestimmt:

An einem Röntgenbild der kindlichen Hand wird die Länge der Metacarpalia II-IV jeweils in der Mitte gemessen, ebenso wird die Breite der Metacarpalia II-IV ausgemessen. Die Länge wird jeweils durch die Breite dividiert und die vier Quotienten werden addiert.

(Formel: Länge des Dig.2 / Breite des Dig. 2 + L. des Dig.3 / B. des Dig. 3 + L. des Dig. 4 / B. des Dig. 4 + Länge des Dig. 5 + B. des Dig. 5)

Diese Summe wird durch vier geteilt. Der Index gilt als normal <8,4; >8,4 gilt als verdächtig auf ein Marfan-Syndrom.

Bestimmung des Knochenalters

Anhand eines Röntgenbildes der kindlichen Hand wurde das Knochenalter im Vergleich mit Bildern zur Normalentwicklung (Atlas nach Greulich und Pyle) bestimmt. Bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr wurde außerdem die Zielgröße anhand der Größe der Eltern geschätzt. Hierzu wurde folgende Formel verwendet: (der Streubereich liegt bei $\pm 8,5$ cm).

$$\text{Zielgröße} = \frac{\text{Größe des Vaters} + \text{Größe der Mutter}}{2}$$

+6,5 cm (Jungen), bzw.-6,5cm (Mädchen)

Sahara- Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessungen wurden mit der Sahara-Methode am Calcaneus vorgenommen. Bei unseren Untersuchungen wurde ein Gerät der Firma Hologic (Hologic, Inc. Waltham, MA, USA) verwendet. Dieses Gerät arbeitet bei einem Frequenzbereich von 200-600 MHz (0,6 MHz Sonde, 220 Hz PRF, 100 mw/cm). Zunächst erfolgt die Initialisierungsmessung mit Berührung der Transducer-Pads, dann wird die Ferse des Patienten zwischen die zwei Elastomer-Pads gelegt und folgende quantitative Ultraschallparameter werden ermittelt:

1. SOS (Speed of Sound), die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit
2. BUA (Broadband Ultrasound Attenuation), die Dämpfung des Ultraschall-Signals als Breitband-Ultraschall-Abschwächung
3. QUI (Quantitativer Ultraschall-Index), berechnet aus Dämpfung und Schallgeschwindigkeit).

Diese drei Parameter wurden vom Radiologen bewertet und als normal, osteopenisch oder grenzwertig klassifiziert.

Kontrastmittelangiographie

Für diese Untersuchung wird dem Patienten Gadolinium-DTPA intravenös verabreicht und zwar 0,1mmol/kg Körpergewicht. Das Präparat ist Gadovist, Firma Schering AG, Berlin, Deutschland. Dieses hat eine höhere Molarität womit ein konzentrierter Bolus erreicht wird. Das Vorgehen ist vergleichbar mit der digitalen Subtraktionsangiographie. Erst erfolgt der Nativ-Scan, von dieser Maske werden dann die Scans nach Kontrastmittelgabe subtrahiert. Es werden mehrere Phasen gefahren, um auch die Venen mit Kontrastmittel darzustellen.

Sequenzparameter: Name der Sequenz fl3d-contrast enhanced angiography, TR 3,0ms; TE 1,2ms; flip 25°, Pixelgröße 1,4mm. Auch diese Aufnahmen wurden vom Radiologen befundet.

MRT des Spinalkanals und Berechnung des Dural-Sack-Index nach Villeirs

Zur Berechnung des Dural-Sack-Index wurden, um eine Strahlenbelastung aus diagnostischen Zwecken zu vermeiden, Aufnahmen der Wirbelsäule und des Spinalkanals im MRT erstellt. Es handelt sich um T2 gewichtete Aufnahmen mit dem Gerät MR-Vision von Siemens Erlangen, Spule L-Spine.

Sequenzparameter:

1. T2 sagittal: TR 4500ms, TE 112, flip-winkel 180°, Schichtdicke 3mm, fov 320mm
(= field of view)

T1: TR 600ms, TE 12, flip-winkel 120°, Schichtdicke 3mm, fov 320mm

2. T2 axial: TR 4000ms, TE 120, flip-winkel 150°, fov 260mm, Schichtdicke 4mm

Diese Bilder wurden vom Radiologen qualitativ beurteilt. Außerdem wurde in einer geeigneten sagitalen Aufnahme die Weite des Spinalkanals in Höhe L1 bis S1 ausgemessen und zwar in Höhe der Mitte des Wirbelkörpers, die Breite der Wirbelkörper L1 bis L4 wurde ebenfalls in deren Mitte gemessen. Aus der nachfolgenden Formel wurde der Dural-Sack-Index berechnet. Oberhalb des cutoff-values 3,75 wurde die Diagnose einer duralen Ektasie gestellt.

$$\text{DSI} = \frac{4 \times (\text{Weite des Spinalkanals in Höhe L1+L2+L3+L4+L5+S1})}{(\text{Breite der Wirbelkörper L1-L4})}$$

3.3.3 Sonstige apparative Untersuchungen

Abdomensonographie

Mit einem 3,5 MHz Schallkopf wurden alle Organe in zwei Ebenen dargestellt und durchgemustert. Neben der üblichen Oberbauchsonographie wurden auch mit dem Doppler die Gefäße beurteilt. Im sagittalen, medianen Oberbauchschnitt wurden insbesondere die Aorta abdominalis, die V. cava sowie der Truncus coeliacus und die A. und V. mesenterica superior aufgesucht und mittels Doppler ihre Weite bestimmt. Desweiteren wurden die Arterien und Venen der Nieren, der Milz, des Uterus und die A. und V. mesenterica inferior betrachtet und ihre Weite mit Normwerten bestimmt.

Auffälligkeiten wie Schlingelungen und Gefäßanomalien wurden im Befund vom Radiologen übermittelt und flossen in die statistische Auswertung ein.

Echokardiographie und EKG

Es wurde von allen Patienten, die sich vorstellten, ein EKG mit Standardableitung (Extremitätenableitung und Brustwandableitung) angefertigt und vom Kinderkardiologen beurteilt. Außerdem wurde eine Standardechokardiographie bei jedem Patienten im B- und M-Mode sowie mit Farb-Doppler durchgeführt. Zunächst wurde parasternal das Herz im Längs- sowie im Querschnitt beurteilt, dann von apikal im B-Mode der 4-Kammerblick eingestellt und schließlich eine Farbdoppleruntersuchung zur Beurteilung von Vitien angeschlossen. Besonderes Augenmerk wurde neben der Weite der Aorta auf das Vorhandensein von Mitralklappenprolaps mit oder ohne Insuffizienz gelegt. Alle Untersuchungsergebnisse wurden mit altersgerechten Normwerten verglichen. Im Falle einer Dilatation der Aorta ascendens und des Sinus valsalvae wurde deren Progression in Intervallen kontrolliert.

3.3.4 Laborchemische Untersuchungen

Homocysteinbestimmung

Vom Patienten wurde EDTA-Blut gewonnen, das Serum wurde im Institut für medizinische Analytik untersucht. Für die Analyse von Homocystein ist ein einfaches isokratisches System mit HPLC-Pumpe, Injektor und Fluoreszenzdetektor erforderlich. Es wurde das HPLC-System Gold der Firma Beckmann und ein Fluoreszenzdetektor der Firma Shimadzu verwendet. Zur Durchführung wurden 100 µl Serum mit 25 µl Internal Standard und 25 µl Reduction Reagent (Firma Chromsystems) versetzt, 2 s geschüttelt und 5 min bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden 100 µl Precipitation Reagent hinzugegeben, 30 s geschüttelt und 5-7 Minuten bei 9000g zentrifugiert. Zu 100 µl vorbereiteter Derivatisierungslösung wurden 50 µl des erhaltenen Überstands dazugegeben und nochmals 10 Minuten bei 50-55°C inkubiert. Anschließend wurden 20-50 µl ins HPLC-System injiziert. Die HPLC-Pumpe sollte mit einer Flussrate von 1,3-1,7 ml/min betrieben werden. Anschließend wurden mit dem Fluoreszenzdetektor die Ergebnisse ermittelt.

Der Referenzbereich für Homozystein im Serum wird mit 5-15 $\mu\text{mol/l}$ angegeben, bei weiblichen Probanden liegen die Werte durchschnittlich um ca. 2 $\mu\text{mol/l}$ niedriger. Bei Werten geringfügig über dem Referenzbereich wird im allgemeinen empfohlen, den Homocysteinwert nochmals zu kontrollieren.

3.4 . Spezielle Methodik

3.4.1. Genomische Diagnostik

Sequenzierung des FBN1-Gens

Bei allen 48 Patienten erfolgte eine Blutabnahme zur genomischen Diagnostik des marfanoiden Phänotyps. Aus dem entnommenen EDTA-Blut wurden die Lymphozyten gewonnen und die DNA extrahiert, diese wurde mittels PCA amplifiziert. Die Untersuchung aller Patientenproben wurde durch das Team des molekulargenetischen Labors der Gemeinschaftspraxis Prager/Junge unter der Leitung von Herrn Dr. Raimund Fahsold in Dresden vorgenommen.

Die direkte genomische Sequenzierung erfolgte in folgenden Schritten: zunächst wurden die Proben in einem ersten Schritt mit der HotStarTaq (Qiagen) bei 95°C für 3 Minuten aktiviert. Tabelle 1 zeigt die Primer-Sequenzen, die Grösse der Fragmente, sowie die jeweiligen Annealingtemperaturen. Jeder Zyklus besteht aus der Denaturierung bei 95°C für 90 Sekunden, dem Annealing für 40s bei einer Temperatur zwischen 48°C und 65°C und der Extension für 1 Minute bei 72°C. Es wurden 35 Zyklen in einem Reagenzvolumen von 20 μl mit Hilfe eines 9700 „thermal cyclers“ (PE Applied Biosystems) durchgeführt. Die Produkte der PCR wurden mit einem PCR Product Purification Kit (Qiagen) nach der entsprechenden Arbeitsanweisung extrahiert. Die Sequenzierung wurde mit einem Reagenzvolumen von 5 μl bei 60°C mit 25 Zyklen durchgeführt. Die Produkte der Sequenzierung wurde mit Hilfe der Elektrophorese (Sephadex G-50-80 columns, Sigma) gewonnen und mit einem ABI 3730 automatischen DNA Sequenzierungsautomaten (PE Applied Biosystems) analysiert. Handelte es sich bei dem Patienten um den ersten Fall innerhalb der Familie, wurden alle Exons des FBN1-Gens sowie die flankierenden Intronbereiche sequenziert. Fand sich bei der Sequenzierung eine auffällige Sequenz, wurde der Befund mit den in der „Cardiff“- Datenbank katalogisierten Marfan-Syndrom verursachenden Mutationen

verglichen. Im Zweifelsfalle wurden auch die Angehörigen des Patienten genetisch untersucht, um zu klären, ob es sich bei der beobachteten Sequenz um einen Polymorphismus handelte oder nicht

Tabelle 1: verwendete Primer und Anealingtemperaturen

Exon	Primer	Anealingtemp. (°C)
1	GGGTGGGGACTAAACAACCCTAGCA GATTGTCTCTGTGTTCAGCTGGC	64
2	CCATATGCATAGGTGATATTAAGG GTTACAAAAGGCCACATTCTAAGG	64
3	CGTGTTCCAAATCCATGTAAATGAGTACACCTGAGGCTTAAG CTTCCAAGTATTTGGGCAGAAC	64
4	AACTCCTGTGAGCTGTTGC GCTGTGTCCCAGGTAATCG	64
5	TGGACTGAGGAATATCTGAGTATG TAGGGACCTTCCAATGACAAATG	60
6	GAAGTAGAATGGTCTATCCAAGGC CGAAATTGTGAAGTTATGTAGCTG	64
7	GGTAACATAATTGTGGACAAATTATC TCTTGTTTTGGGTCTATAAAAGTG	60
8	AATCTTTTGGGTAAGTCTGTGTTG CCTCTGTTCTTTAAGAGGGCAGTC	60
9	GCAGAGGTGTGAGTTAATCCTGCC CCTGGACGTCATCTCTTATATTTC	60
10	TCCAGTTGACCTGTGAATTTTGAG TGCAATAGGAAAATTGAGACATAC	60
11	GACGACCTTTGCCCAAAGAGTATC TGGATGTAGCCCAGTAAGACTT C	60
12	AATGGCTAATGACATATTGTAGTGG TGTCTTTCAGAATGACAATAGGTGG	60
13	ATTTGATAACCAATTATGTTGGAG AGAAATGAATATCATGGAAAATTAG	60
14	TATTTGGATGAAAGTTAGCCTTAG CAATAGTCTTCTGGGCATAAACTG	60
15	AGGAAAATGAGAATGCCATTTGAG CTCAAATTAATGTTCAATTTACAC	60
16	CCGATATCAGAGGCATTCCCTGTG ACACTGGCTGGCCTCTGCCAAGAC	60
17	AAATGGGAGCCTGGTGTAAAGGTG CTGCTCTGCCACTGAAGGCTTCTG	60
18	TTGGACTCAGAATATCTTACAGTG GTCCTCTAAGCTACTCAAAGGCAG	64
19	AAAATGAGATAGTTTAGGTAAAAG TACTAGTGCCATGTAGAACCACAG	60
20	TAGAGTTATTATTTTGGCATTCCATC TTCAAACATACACCTTGAATTATAG	60
21	CTATGTTTATCAATGTTGTTATAC CAGCAATATGTTCTGGGGCCATCAG	60
22	CTGTTCTTCTCACCTATGCAATC TGTCCTTTGGACATAGCGTTCTG A	60
23	GTTTTATGAACTTACCAGGTTT ACCGAAGCTAAGTGCTCAG	60
24	TGAGGAATAAAACTAATTCCAGTC ATGCTGGGATGATCAAGTAGAGTG	60
25	CAAGAACTTCCAACCTTCATG CAGCAAGTGGCAGCAAAATGAG	60
26	GAAGTGCACAGGTCAAGTAAATGAG ACTGATTCCTAACTTCACTGGTT G	60
27	AGACAAGGAGGTCAAGATGGACAC CAGGTGTGCACTCAGCTCATT C	60
28	AAAGACTTTCACACCATTACTTG TGAGATCCAAAGTATCGTGAGCCAC	60
29	AGCCCTCATAGGATGATTACCTC TACAGTTAAAAATATATGACAAACAAG	60
30	GTTAATAGTCTTATGCTAGTAGGC	

– Patienten und Methoden –

	CTAAATATCCTTACTTTTCCTATG	60
31	GTAAATTGGCCTCTAAAAATTTAAC TGACAAATTTCAAAGAAGTGGAAAG	64
32	TATACTATACCATGGGAAGTTTGAAG ATGGGTTCATTGGAACATTTCGTC	60
33	AGCAGGAAGCTTCAAATGTAGCTG AGCTCTAGTGCCAAATGATGAATC	60
34	ATCATTACAGGGTAAATTATCATTACAG AAATGGTCAGCTGGAAACCTAATC	60
35	AGTCCTCCAATCAGTTCAGGCTGAG CTTCACTGTGCATGGCAAATCATC	60
36	AATTCTTGTTTGGAGCTCTAGATTG ACACTACCGAGAATTTTCCCTATGG	60
37	GGTTTTTGAACAGTTCCTGAAGTGG GGCTGAGAGGACTGATCTTTCTTC	64
38	TTAACTTACTTCAGACGGGCAGAG CTTCATTACGGTAGTAGCCGGTTG	60
39	GAAGGTTTCCGACCAAATCCTATC AGTAACATTAGTCCAAATTGCCAC	60
40	TCCTCAAAAGGCACACATTTACAC GTGAAGGGATGCCAGCACTCAGTC	60
41	AGCTACAATACAATTCAAATGAAAC CGGCTGGAATGACCAGCACCAAC	60
42	TCTTACAGGCAAGATTATATCTGTAGG ACTAAGAATCAGTGTTCATAAAGTG	60
43	ACTTTCCATCTTGTCTTACCCTGC CCACACCATGCCCTTTACTATTTT	60
44	GTTTTTCATGTGAGAGGCTTTGTTG TCTAAATCTTAACTCATATATTCTCAG	60
45	GAGCTAGGATTACTCTCTGAG CTGCTGCATATCTGTCTGTG	60
46	TGTATCCCTCACGGATAAGGGGAGAC GCTGCCTGGTATCTTGCAGGGATG	60
47	CTAGATCTTCATTGGCATTCTTG GAGGATTAATATAATTCTACTCTGAC	60
48	TGATAAAGCTTATTTTTATTATTG CAGAAGGATGAGACCATGTCATAC	58
49	AGAAGTCCAGTCCACAGTGTTATG CTGGGTGAATGAAAACCTCCATC	60
50	TAACAATCTCAGCTCAGTTACCATTAG CTACTCCTTGGGCATCTGTGATTC	60
51	CAGCATGTAGCAATTTTCTACCTC GTGTTTAAATCAAAAGATTATCTAATAATG	60
52	TAAGTGCTACTTTTTTGTCCCTTC CTGCAGCTCCAGAGCCTAGCACAG	60
53	AGCACTGCAGTCTGGATGTCAAAG CCACAAAAGAAGAATGATCAAATG	60
54	CACGGACTATTATATTCCAATTC GTTTATACCAAAATATACAATAATCAAC	60
55	TTAGAGATCATACTCAACAGAGCAG GAGAGTCCTGACATGCGGTAAAGAG	60
56	AAAGATGTGAGAGAGGGAAGGAAG TTGTATTTTAAATAAGAAGTCTGG	64
57	TCTTTTACTGCTGTCTCCAGCTTTC CAAGGCCACTTTGGCAGCATGAC	64
58	GTTGTCAATTTTATGATATATTTT CATCATCTAAAATTTCCACTTGAG	60
59	GCAGTTTCATAGGAAAGCACAGGAC TCCCATGGAGGCATTAACCCAG	60
60	TTTCAGATCTTTACCCCTGTGTC CAAATAAGGCCAACAACGCTTCAC	60
61	GTATGTGTGAGCACACCTG CTCCACAAGGATTCACCAG	60
62	ACTTTGCCAGGGCTCTCTGAATG CAATTTTAAATGAGTATTTGTGCTTC	60
63	CAAGTGGCCAGATCCAATG GGTTCTCCTCTGCTAGGAC	60
64	TCAGAACTAGCTGATCCTCCAGTG	

	CAAGTATGTGAAAACCTTCAAATG	60
65	ACAAAATGCTTTCAATATTGTGTATG	
	TCTTTTATAAAGTGGAGTACTACTG	60
	TTCCACGTCAGTAACAAGGTTT	
	GGTAGTCACCTGTACCTTGCTTTG	60

3.4.2. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der ermittelten Merkmale erfolgte mit SPSS 12.0 für Windows. Hierbei wurden zunächst alle ermittelten Merkmale mit 0 für nicht zutreffend und 1 für Merkmal vorhanden codiert und in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel for Windows) erfasst. Für die weitere statistische Auswertung und für die Regressionsanalyse der Daten wurde dann das Programm SPSS verwendet. Die 44 in die statistische Untersuchung aufgenommenen Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: 16 Patienten mit klinisch und genetisch gesichertem Marfan-Syndrom (Mutation im FBN1-Gen) und 28 Patienten, die mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms überwiesen wurden, bei denen der Mutationsnachweis aber negativ ausfiel und sich auch klinisch nicht ausreichend Merkmale zur Diagnosestellung fanden. Der Mutationsnachweis wurde als Merkmal mit 0 =negativ und 1= Merkmal vorhanden codiert, wenn ein Merkmal bei einem Patienten nicht untersucht werden konnte (z.B. Duraektasie), wurde dies mit einem Leerzeichen in der Tabelle gekennzeichnet. Ziel der statistischen Analyse war nun, die Häufigkeit der Merkmale zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen und herauszufinden, welche Merkmale für die Diagnosestellung „Marfan-Syndrom“ die größte Bedeutung haben (weil sie in der Gruppe der Marfanpatienten signifikant häufiger vorkommen als bei den Verdachspatienten).

Um bei der Vielzahl der klinischen, radiologischen und sonstigen Merkmale und der geringen Gesamtzahl n der Patienten eine sinnvolle logistische Regressionsanalyse zu ermöglichen, wurden die Merkmale zunächst in mehrere Gruppen eingeteilt: Skelettmerkmale nach der Genter Nosologie (Haupt- und Nebenkriterien), sonstige Merkmale nach der Ghenter Nosologie (Herz- und Gefäßsystem, Augen, Haut), radiologische Merkmale (Knochenalter akzeleriert, Knochendichte vermindert, Marfan-Index positiv, Abdomen-Sono auffällig, DSI>3,75) und „neue Merkmale“. Nun wurde für jedes Merkmal mittels vier-Felder-Tafel (chi²-Test) der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Die Merkmale, deren Häufigkeit sich zwischen den beiden

Diagnosegruppen signifikant unterschied (häufiger in der Gruppe Marfan-Syndrom, $r > 0,2$, $p = 0,1$) wurden schrittweise in die logistische Regressionsanalyse aufgenommen (Methode: Rückwärts schrittweise nach Wald), zuletzt wurde auch die positive Familienanamnese in die Regressionsanalyse aufgenommen und die Vorhersagewahrscheinlichkeit p , Nagelkerkes R-Quadrat und der Odds Ratio ermittelt. Mit den Regressionskoeffizienten für die drei stärksten Merkmale wurde für die vier Patienten mit unklarer Mutation im FBN1-Gen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung errechnet. Desweiteren wurde mittels χ^2 -Test die unterschiedliche Häufigkeit der Merkmale für die beiden Gruppen „Jungen“ und „Mädchen“, bzw. „Patienten älter als 12 Jahre“ und „Patienten jünger als 12 Jahre“ bestimmt.

Die Erstellung der Promotionsschrift erfolgte mittels Word for Windows (Windows XP). Die Graphiken wurden teilweise mit Excel, teilweise mit SPSS erstellt. Die digitalen Fotos wurden mit Irfan View und Paint (Windows XP) bearbeitet. Für die Fotodokumentation liegt die schriftliche Genehmigung der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten vor.



Abbildung 3: Hände von Marfanpatienten



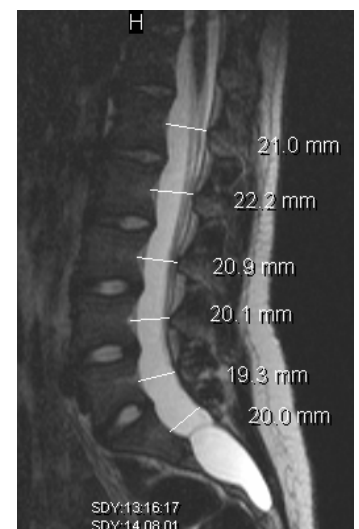
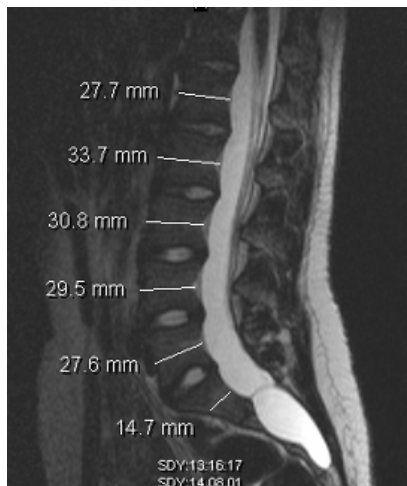
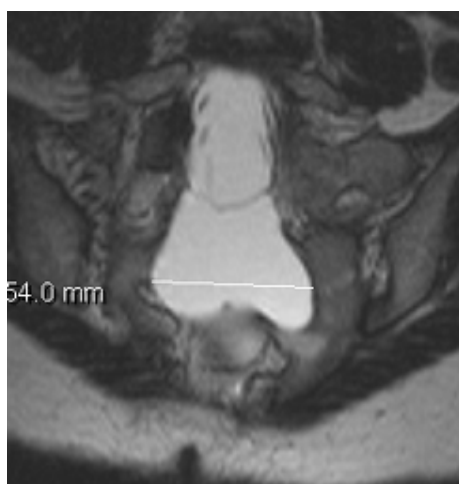
Abbildung 4: Thorax von Marfan-Patienten



Abbildung 5: Rücken von Marfan-Patienten



Abbildung 6: Verhältnis von Ober- zu Unterlänge, Armspanne zu Körperlänge



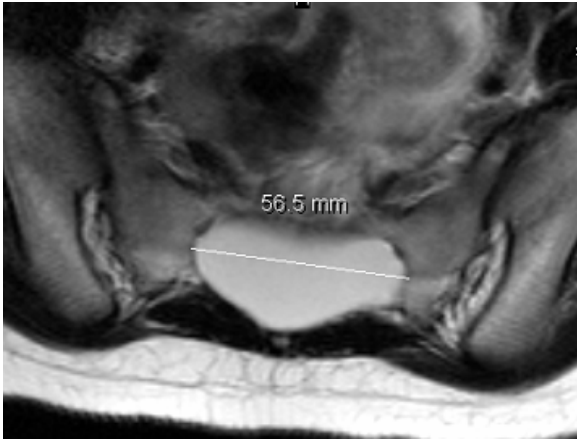


Abbildung 7: durale Ektasie im MRT

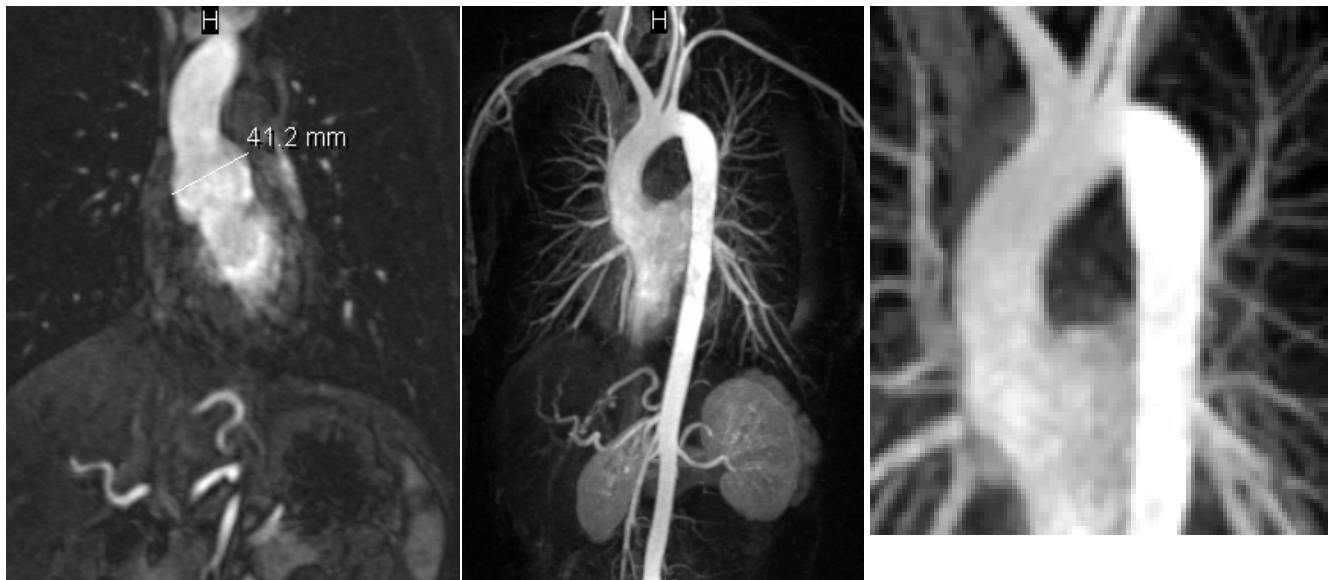


Abbildung 8: supra-aortic Aortenektasie im MR-Angio

4 Ergebnisse

Von den insgesamt 52 betrachteten Patienten wurden 48 in die Betrachtung aufgenommen. Vier Patienten wurden ausgeschlossen, weil von ihnen unzureichende klinische Daten zur Verfügung standen. Die übrigen wurden in zwei Diagnosegruppen unterteilt: „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“, deren Zusammenhang mit der Erkrankung gesichert gilt und „Verdachtsfälle“ mit einzelnen Merkmalen der Erkrankung, z. B. marfanoider Habitus, bei denen im FBN1-Gen keine Mutation nachgewiesen werden konnte. Eine Gruppe von vier Patienten, die einzelne Merkmale zeigen und bei denen eine Mutation im FBN1-Gen gefunden wurde, deren Zusammenhang mit dem Marfan-Syndrom aber bis heute nicht belegt ist, wurde aus den statistischen Berechnungen ausgenommen und soll im Anschluss getrennt betrachtet und bewertet werden.

4.1. Ergebnisse der Diagnosegruppe „ Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“

Der Diagnosegruppe „ Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ wurden insgesamt 8 Mädchen und 8 Jungen zugeordnet. Bei diesen 16 Patienten wurde durch eine molekulargenetische Untersuchung eine Mutation im FBN1-Gen festgestellt. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist in Abbildung 9 und Tabelle 2 dargestellt, eine Übersicht über die Art der Mutationen gibt Tabelle 3. Unter den 16 Patienten befinden sich 3 Geschwisterpaare, die jeweils dieselbe Mutation von den Eltern geerbt haben. (in zwei Fällen vom Vater, in einem Fall von der Mutter). Bei 10 der 16 Patienten (62,5%) ist ein Marfan-Syndrom in der Familie bekannt, in einem Fall konnte nicht geklärt werden, ob der Vater eines betroffenen Jungen die Krankheit zeigt. Bei den verbleibenden 5 Fällen (31,25%) handelt es sich um Spontanmutationen.

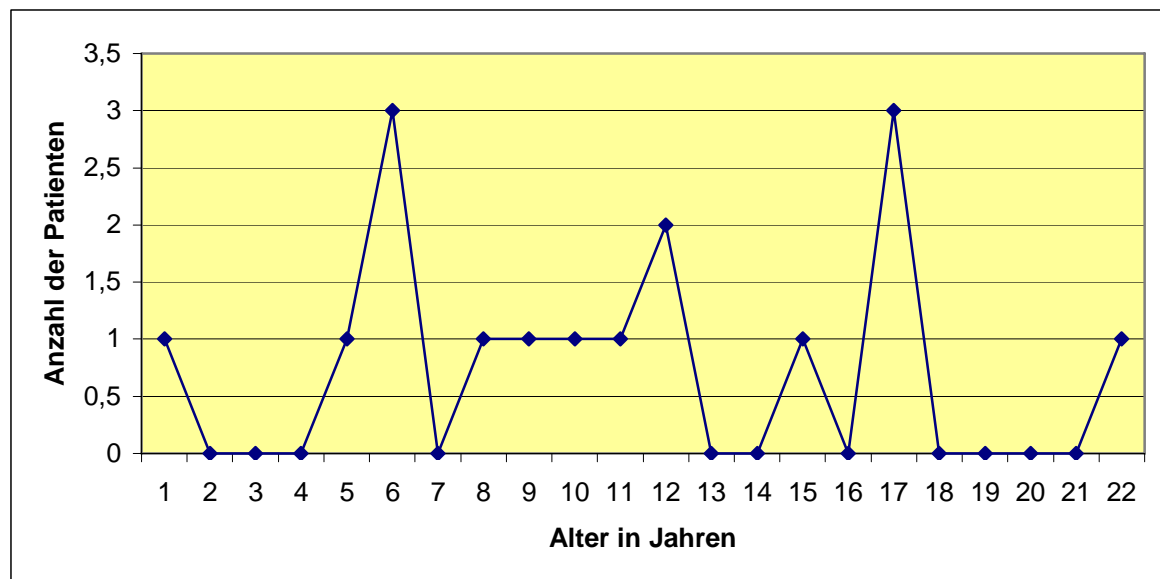


Abbildung 9: Altersverteilung der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“, Alter bei Erstvorstellung

Tabelle 2: Mutationen der Patienten aus der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“

Patient	Geschlecht	Alter bei Diagnose	Mutation	Art der Mutation	Familienmitglied betroffen
1	männlich	21	IVS40-13insT IVS45+29insT	2 Insertionen Intron 40,45	nein
2	männlich	16	G4190T	Austausch Exon 32	ja
3	männlich	16	G498A	Austausch Exon 4	ja
4	männlich	10	R1170H	Austausch Exon 28	ja
5	männlich	9	R1170H	Austausch Exon 28	ja
6	männlich	8	V2234M	Austausch Exon 54	fraglich
7	männlich	5	N9223S	Austausch Exon 23	ja
8	männlich	0	T3545C	Austausch Exon 27	ja
9	weiblich	14	G498A	Austausch Exon 4	ja
10	weiblich	11	G558A	Austausch Exon 52	nein
11	weiblich	16	C4930T	Austausch Exon 39	ja
12	weiblich	11	2514delA	Deletion Exon 19	nein
13	weiblich	7	IVS33G-C	Insertion Intron 33	ja
14	weiblich	5	IVS33G-C	Insertion Intron 33	ja
15	weiblich	5	c.6119C>T	Austausch Exon 49	nein
16	weiblich	4	c.3612delG	Deletion Exon 29	nein

Bei den vorliegenden Mutationen handelt es sich um drei verschiedene Insertionen, neun unterschiedliche Basenaustausche und zwei Deletionen, betroffen sind die Exons 4, 19, 23, 27, 28,29, 32 und 49 sowie zweimal das Intron 33.

Abbildung 10 zeigt, welche Stellen die Patienten in die genetische Sprechstunde überwiesen haben. Der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms oder generell auf eine Bindegewebserkrankung wurde in 44% durch die endokrinologische Sprechstunde der Universitätskinderklinik gestellt, in der sich die hochwüchsigen Patienten vorstellten. In (31%) der Fälle kamen die Patienten in die Sprechstunde, weil bei Geschwistern oder anderen Verwandten ein Marfan-Syndrom diagnostiziert worden war. Die Patientin, die vom niedergelassenen Augenarzt überwiesen wurde, zeigte eine Ektopia lentis, der vom Kinderchirurg vorgestellte Patient sollte an einer Trichterbrust operiert werden.

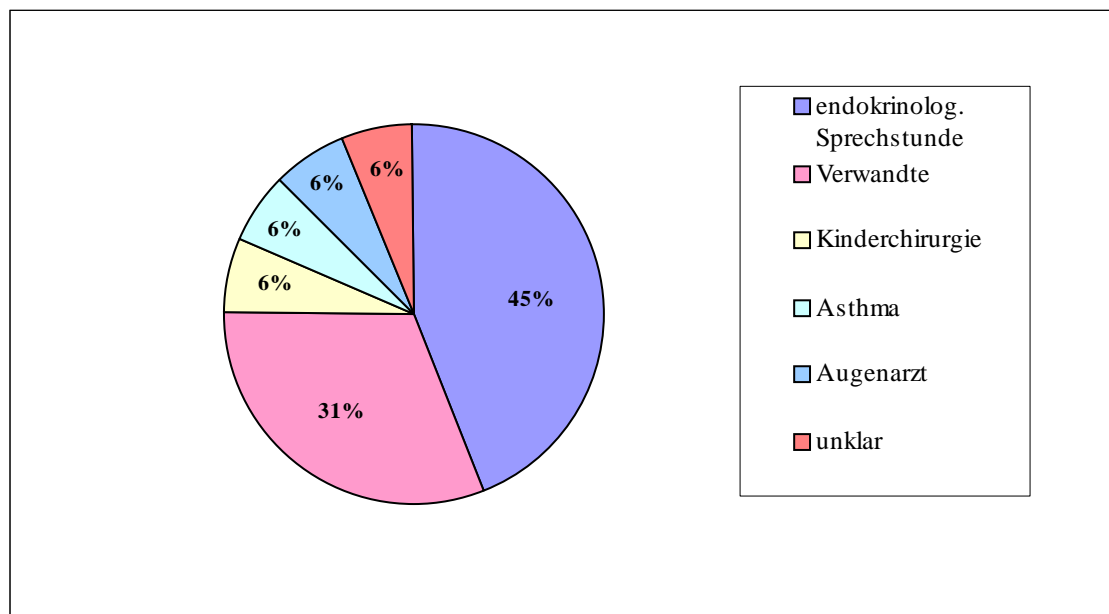


Abbildung 10: Zuweisung der Patienten der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“

4.1.1. Ergebnisse bezogen auf die Kriterien der Genter Nosologie

Die folgenden Prozentangaben beziehen sich immer auf die für dieses Merkmal untersuchten Patienten. Tabelle 3 zeigt die Anzahl der Patienten, bei denen die einzelnen Merkmale untersucht wurden.

Tabelle 3: Anzahl der untersuchten Patienten

Merkmal	Anzahl der untersuchten Marfanpatienten	Anteil an Gesamtzahl (16 Patienten)
Pectus carinatum	16	(100%)
Trichterbrust	16	(100%)
Oberlänge zu Unterlänge	14	(87,5%)
Armspanne zu Körperlänge	14	(87,5%)
Murdoch-Zeichen	15	(93,8%)
Steinberg-Zeichen	15	(93,8%)
Skoliose	15	(93,8%)
Spondylolisthesis	16	(100%)
Ellbogenextension	14	(87,5%)
Pes planus	12	(75%)
Sinus-valsalvae-Dil.	14	(87,5%)
Ektopia lentis	13	(81,3%)
Myopie	14	(87,5%)
Lumbosakrale Duraektasie	9	(65,3%)
Überbewegliche Gelenke	12	(75%)
Gotischer Gaumen	13	(81,3%)
Mitralklappenprolaps	15	(93,75%)
Striae	13	(81,3%)
Rezidivierende Hernien	16	(100%)

Die Patienten der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ wiesen folgende Merkmale der Genter-Nosologie im Skelettsystem auf:

- Pectus carinatum: 3 (18,75%)
- op-pflichtige Trichterbrust: 2 (12,5%)
- Verhältnis Oberlänge zu Unterlänge $< 0,85$: 2 (14,29%)
- Verhältnis Armspanne zu Körperlänge $> 1,05$: 1 (7,14%)
- Murdoch-Zeichen: 12 (80%)
- Steinberg-Zeichen: 12 (80%)
- Skoliose: 10 (66,7%)
- Spondylolisthesis: 1 (6,25%)
- Ellbogenextension $< 170^\circ$: 1 (7,14%)
- Pes planus: 6 (50%)

Das Merkmal Protrusio acetabuli wurde bei keinem Patienten beobachtet. Es ist zu beachten, dass laut Definition der Genter-Nosologie erst beim Vorliegen von

mindestens vier dieser Manifestationen vom erfüllten Hauptkriterium Skelettsystem gesprochen werden kann. Abbildung 11 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Merkmale sowie die Geschlechtsverteilung. Hierbei wurde die op-pflichtige Trichterbrust als vorhanden gewertet, wenn bei dem Patienten bereits vom Kinderchirurgen die Indikation zur Operation gestellt wurde. Der Pes planus gilt als positiv, wenn der Patient beim Orthopäden vorgestellt wurde und dieser eine Behandlung mit Schuheinlagen eingeleitet hat. Die Skoliose wurde ebenfalls vom Orthopäden diagnostiziert. Hierbei wurde nicht zwischen milder und hochgradiger Skoliose unterschieden.

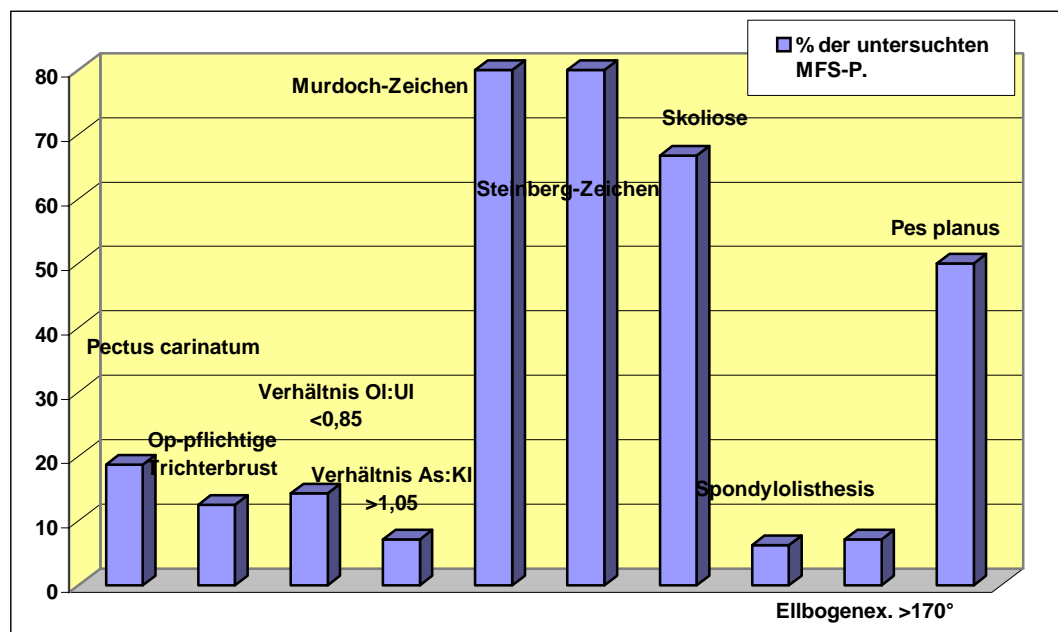


Abbildung 11: Merkmale des Skelettsystems, Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“

Abbildung 12 zeigt die Häufigkeit der Merkmalsausprägung in den Organsystemen Herz, Gefäße, Auge und ZNS. Vier der Marfanpatienten zeigten eine Dilatation des Sinus valsalvae (28,6% der 14 bezüglich dieses Merkmals untersuchten Patienten), bei zweien lag bis zum Abschluss der Datenerhebung noch kein echokardiographischer Befund vor. Von 13 Patientin, die bereits vom Augenarzt untersucht worden waren, war bei einer jungen Patientin eine Ektopia lentis auffällig (7,69% der diesbezüglich untersuchten Patienten). Eine Aortendissektion war bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bei keinem der Patienten aufgetreten. Die lumbosakrale Duraektasie wurde nur bei neun Patienten untersucht, da bei den anderen Kontraindikationen für die Durchführung eines MRTs bestanden, sie erbrachte bei zwei Patienten den Nachweis

einer duralen Ektasie. Die Myopie wurde durch den Augenarzt diagnostiziert, sechs der 14 diesbezüglich untersuchten Patienten erfüllten dieses Merkmal. In den genannten Organsystemen zeigten nur weibliche Patienten die aufgeführten Merkmale.

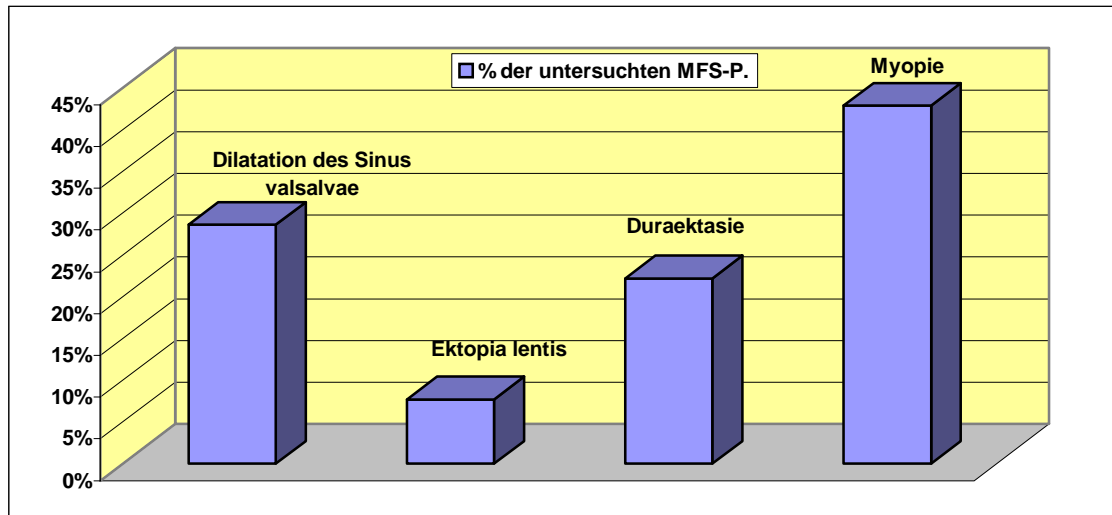


Abbildung 12: Merkmale der Organsysteme Gefäße, Augen, ZNS (Hauptkriterien), Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“

Abbildung 13 zeigt die untersuchten Nebenkriterien der Genter Nosologie bei den Patienten der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“, die Nebenkriterien beziehen sich auf die Organsysteme Skelett, Herz, Lunge, Haut und Augen. Zum Organsystem Skelett gehören die untersuchten Manifestationen Trichterbrust (unterschiedlicher Ausprägungsgrade), überbewegliche Gelenke, gotischer Gaumen (definiert als Staffelstellung der Zähne, die eine kieferorthopädische Behandlung erforderlich macht) sowie die Merkmale Retrognathie und Wangenknochenhyperplasie. Eine Trichterbrust lag bei 12 (75%) der untersuchten Patienten vor, überbewegliche Gelenke bei neun Patienten (75% der diesbezüglich untersuchten Patienten) und ein gotischer Gaumen bei sieben (53,8% der kieferorthopädisch untersuchten Kinder). Die beiden Merkmale Retrognathie und Wangenknochenhyperplasie wurden nicht untersucht, da kein standardisiertes Mittel zu deren Diagnose zur Verfügung stand und Aufzeichnungen dazu nicht zu jedem Patienten vorhanden waren. Das Organsystem Herz umfasst die Manifestationen Mitralklappenprolaps (mit oder ohne Insuffizienz), Pulmonaldilatation und Mitraringverkalkung vor dem 40. Lebensjahr. Ein Mitralklappenprolaps lag bei vier

(26,67 % der untersuchten Jenaer Patienten) vor, die anderen beiden Merkmale wurden nicht beobachtet. Für das Organsystem Lunge gelten als Nebenkriterien ein Spontanpneumothorax und das apikale Emphysem. Beide Merkmale waren bei keinem Patienten in der Anamnese berichtet worden, auf die Anfertigung eines Torax-Röntgen-Bildes wurde verzichtet, um eine unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Für das Organsystem Haut wurden die Merkmale Striae (ohne Schwangerschaft oder Gewichtsabnahme) und rezidivierende (mehr als zwei) Hernien mit der Häufigkeit von (38,5%) und (18,8%) beobachtet. Als Nebenkriterien des Organsystems Auge gelten die flache Cornea und eine Verlängerung der Bulbusachse, eine flache Cornea wurde augenärztlicherseits bei keinem Patienten beschrieben. Ebenso wurde bei der Diagnosestellung Myopie nicht zwischen einer Brechungs- und einer Achsenmyopie (verlängerte Bulbusachse) unterschieden.

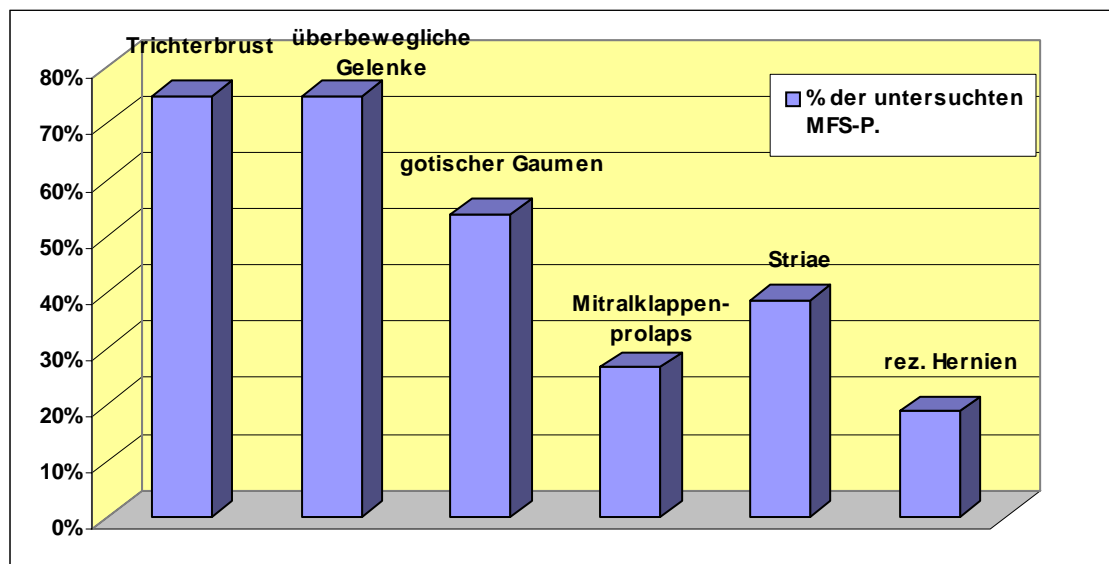


Abbildung 13: Merkmale der Organsysteme Skelett, Herz und Haut (Nebenkriterien), Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“

4.1.2. Ergebnisse für weitere Merkmale für die Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“

Neben den Kriterien der Genter Nosologie wurden weitere allgemeine und radiologische Merkmale bei den Jenaer Patienten beobachtet und ihre Bedeutung als diagnostisches Kriterium evaluiert.

Die Geburtslänge konnte von 17 Patienten ermittelt werden. Abbildung 14 stellt die Werte der fünf Patienten der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1- Gen“ der Vergleichsgruppe mit 12 Patienten, von denen die Geburtslänge bekannt war, gegenüber. Tabelle 4 zeigt die statistischen Kennwerte.

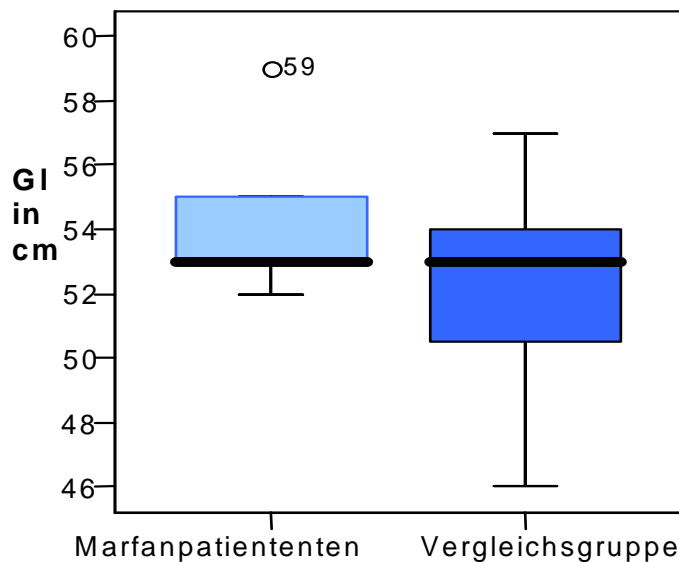


Abbildung 14: Geburtslänge der Marfanpatienten und der Vergleichsgruppe

Tabelle 4: statistische Kennzahlen für das Merkmal Geburtslänge

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
insgesamt	46 cm	59 cm	52,94 cm	3,092 cm
Marfanpatienten	52 cm	59 cm	54,4 cm	0 cm
Vergleichsgruppe	46 cm	57 cm	52,3 cm	0,03 cm

Darüber hinaus wurden die Patienten und die begleitenden Angehörigen nach der körperlichen und psychischen Belastbarkeit und vorliegenden Beschwerden gefragt. Diese Angaben wurden für alle Patienten den Akten entnommen oder im Gespräch erfragt. Es wurden von sechs Patienten (zwei Jungen, vier Mädchen) Beschwerden in Form von Kopf- bzw. Rückenschmerzen angegeben. Die sportliche Belastbarkeit war ebenfalls bei sechs Patienten (zwei Jungen, vier Mädchen) eingeschränkt, als Gründe wurden orthopädische Probleme, Asthma sowie andere Begleiterkrankungen angegeben. Von den 16 Patienten der Diagnosegruppe Marfan-Syndrom waren drei (ein Junge, zwei Mädchen) zum Zeitpunkt ihre Vorstellung in der genetischen Sprechstunde aus kardiologischer und orthopädischer Indikation vom Sportunterricht befreit. Als psychisch eher labil mit teilweise notwendiger psychologischer Behandlung wurden in der Anamnese zwei Patientinnen beschrieben. Konzentrations-schwierigkeiten in der Schule wurden bei vier Patienten berichtet (drei Jungen, ein Mädchen), bei zwei Brüdern wurde die Diagnose ADHS gestellt. Beta-Blocker wurden von fünf Patienten aus kardiologischer Indikation eingenommen. Abbildung 15 und Tabelle 5 zeigen die Probleme über die die betroffenen Familien berichteten und ihre Häufigkeit bei Jungen und Mädchen auf.

Tabelle 5: Sonstige Probleme

	Eingeschränkte Sportliche Belastbarkeit	Körperliche Beschwerden	Ganz- oder Teilsport-befreiung	Psychisch eher labil	Konzentrations-schwierigkeiten
Jungen	2	2	1		3
Mädchen	4	4	2	2	1
insgesamt	6	6	3	2	4

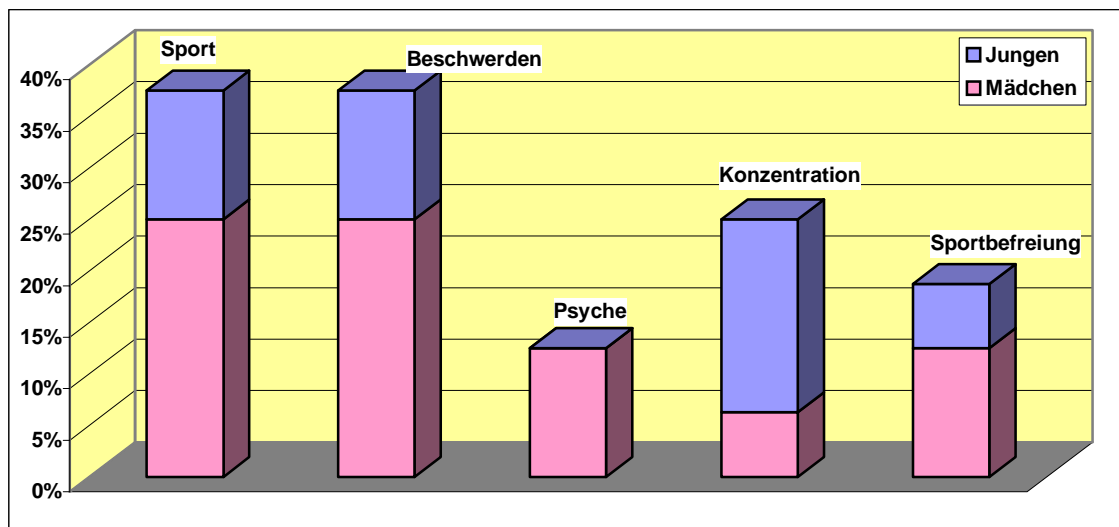


Abbildung 15: sonstige Probleme in der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen

Außerdem wurde neben den bereits oben dargestellten Körpermaßen auch die Körperlänge ermittelt. 12 der Patienten hatten eine Körpergröße oberhalb der altersentsprechenden 95. Perzentile (Hochwuchs eigentlich definiert als Körperhöhe über der 97. Perzentile, aber in den Aufzeichnungen wurde meist die 95. Perzentile als Bezugspunkt gewählt), die Körpergröße lag bei allen 16 diesbezüglich untersuchten Marfanpatienten oberhalb der 50. Perzentile. Neben den marfantypischen Auffälligkeiten der Hände (lange schmale Hände, Arachnodaktylie) schien es auch sinnvoll, die Füße der Patienten hinsichtlich ihrer Länge und Breite zu beurteilen. Die Füße von 9 Patienten wurden als auffallend groß und schmal für die Körpergröße und das Lebensalter eingestuft (12 untersucht, 75%).

4.1.3. Ergebnisse für radiologische Untersuchungen für die Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“

An radiologischen Untersuchungen wurde eine Knochendichtemessung bei 10 Patienten vorgenommen, die Bestimmung des Knochenalters und des Marfan-Index anhand des Röntgenbildes der kindlichen Hand bei jeweils 14 Patienten, eine Abdomen-Sonographie mit Doppler-Untersuchung bei neun Patienten und eine MR-Angio-

Untersuchung aus diagnostischen Gründen, da sich im Echo unklare Befunde ergaben bei 6 Patienten. Die Knochendichtewerte lagen bei drei Patienten im Bereich der Osteopenie, das Knochenalter war bei einem Patienten auffällig akzeleriert. Der Marfan-Index lag bei 10 Patienten über 8,5; und bei 5 Patienten fielen in den der Abdomen-Sonographie Gefäßveränderungen auf (zweimal Kaliberschwankungen im Bereich der Pfortader, zweimal Gefäßschlängelung im Bereich der V.renalis und einmal Gefäßschlängelung im Bereich der V.lienalis). Gefäßerweiterungen im Gebiet des Sinus valsalvae bestätigten sich bei vier Patienten im MR-Angio (genauer Befund siehe Tabelle 7).

Abbildung 16 zeigt die Häufigkeiten aller untersuchten radiologischen Merkmale.

Die Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die aus dem Dura-MRT (neun Patienten) ermittelten DSI-Werte, bei zwei Patientinnen lag eine durale Ektasie mit einem $DSI > 3,75$ nach Villeirs vor.

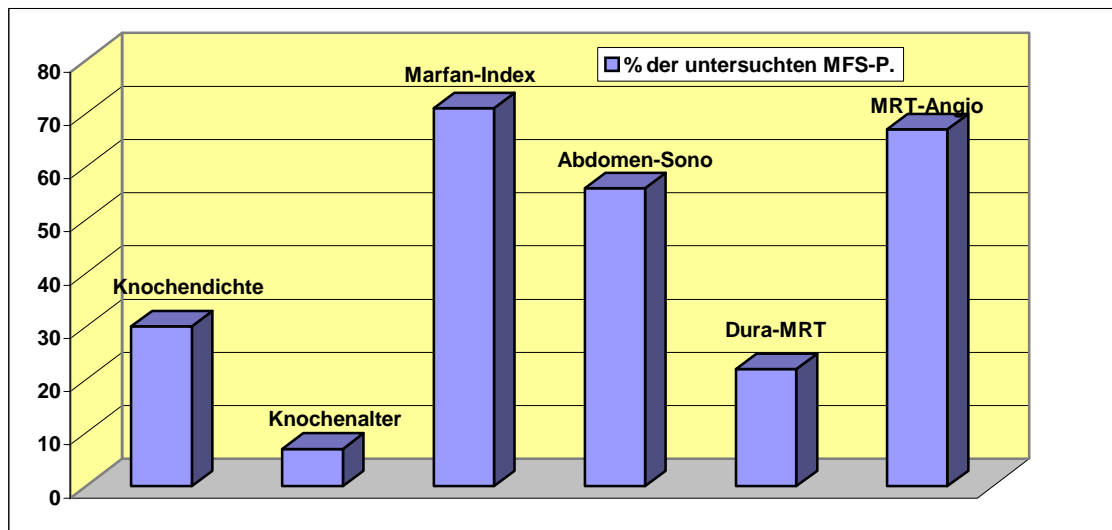


Abbildung 16: Radiologische Auffälligkeiten

Tabelle 6: Ergebnisse des Dura-MRTs für die Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“

Patient	Geschlecht	Alter bei Durchführung	Dural-Sack-Index (nach Villeirs)
1	männlich	22 Jahre	DSI= 1,912
2	männlich	15 Jahre	DSI= 2,915
3	männlich	15 Jahre	DSI= 2,311
4	männlich	12 Jahre	DSI= 1,708
5	männlich	10 Jahre	DSI= 2,258
6	weiblich	19 Jahre	DSI= 2,296
7	weiblich	15 Jahre	DSI= 2,584
8	weiblich	16 Jahre	DSI= 4,663
9	weiblich	17 Jahre	DSI= 4,059

Tabelle 7: Befunde der durchgeführten MRT- Angiographien

Patient	Alter bei Untersuchung	Befund
1, männlich	20 Jahre	leichte Ektasie am Übergang Bogen/Aorta descendens
2, männlich	16 Jahre	supravalvuläre Ektasie der Aorta ascendens auf 37mm
3, weiblich	20 Jahre	unauffällig
4, weiblich	16 Jahre	regelrechtes Aortenlumen, erw. venöses Gefäß unterhalb der V. renalis li
5, weiblich	17 Jahre	geringgradige fusiforme Erweiterung des Aortenbogens auf 22mm über 20mm
6, weiblich	15 Jahre	Sinus valsalvae: spindelförmige Erweiterung 38x38 mm, Länge 42mm

4.2. Ergebnisse der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“

Der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ wurden 28 Patienten zugeordnet. Sie stellten sich aufgrund eines marfanoiden Habitus, einzelner kardiovasuklärer Merkmale oder wegen einer bezüglich des Marfan-Syndroms auffälligen Familienanamnese in der genetischen Sprechstunde vor. Mittels einer Gensequenzierung des FBN1-Gens wurde bei ihnen eine Mutation des FBN1-Gens ausgeschlossen. Die klinischen Merkmale wurden nach der Genter Nosologie evaluiert und die Diagnose Marfan-Syndrom mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Einigen dieser Patienten wurde die Diagnose MASS-Phänotyp zugeordnet. Zu der Diagnosegruppe gehören 20 Jungen und 8 Mädchen im Alter von 0 bis 17 Jahren. Abbildung 17 zeigt die Altersverteilung (zum Zeitpunkt der Erstdiagnose) innerhalb der Diagnosegruppe.

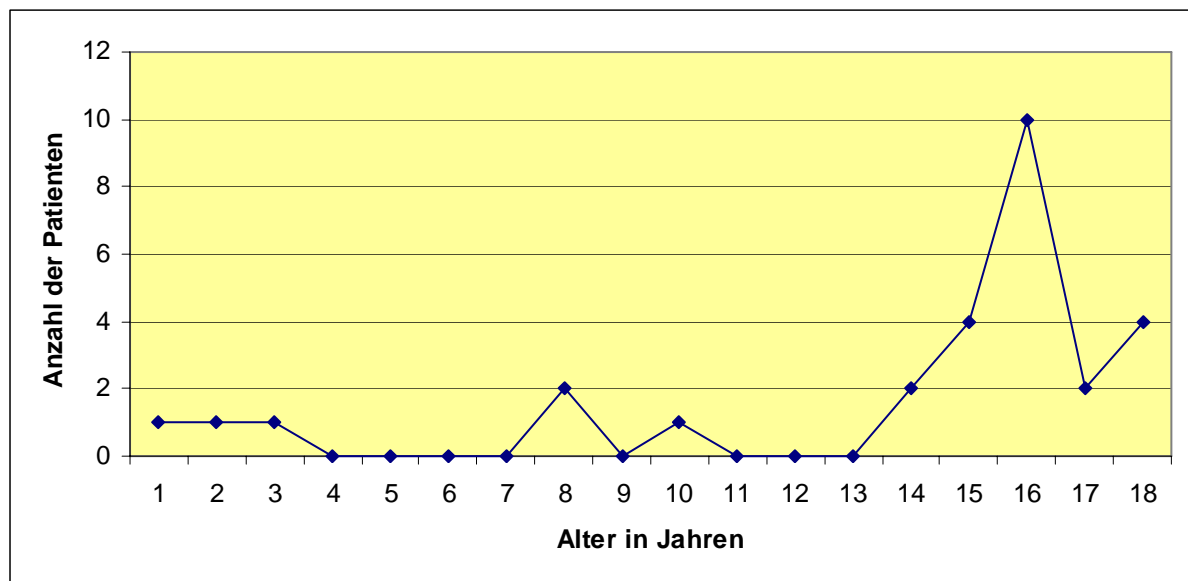


Abbildung 17: Altersverteilung der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“, Alter bei Erstvorstellung

Unter den 28 Patienten, bei denen das Vorliegen eines Marfan-Syndroms ausgeschlossen wurde, befinden sich drei Patienten, bei denen Verwandte mit Marfan-

Syndrom bekannt sind. Es wurden zwei Jungen zum Ausschluß eines Marfan-Syndroms vorgestellt, bei denen die Schwester bzw. der Cousin und die Tante betroffen waren, die Jungen selbst zeigten keine marfantypischen Merkmale. Ein Mädchen mit marfanoidem Habitus wurde aufgrund des Marfan-Syndroms des Vaters zunächst vom Kinderarzt zum Kardiologen überwiesen. Drei weitere Patienten wurden vorgestellt, da in der Familie unklare Gefäßveränderungen und plötzliche Todesfälle aufgetreten waren. In einem Fall konnte nicht geklärt werden, ob der Vater eines Patienten, der sich wegen marfanoidem Habitus vorstellte, an marfantypischen Veränderungen des Herz-Kreislaufsystems verstorben war. Ein Mädchen wurde vorgestellt, da bei der Mutter und anderen Verwandten Aneurysmen der Cerebralarterien aufgetreten waren. Ein weiterer Patient wurde vorgestellt, weil zwei Brüder der Mutter plötzlich verstorben waren (einer an einem Aneurysma, einer an einem nicht näher geklärten „Schlaganfall“). Abbildung 18 zeigt die Zuweisung der Patienten in die genetische Sprechstunde. Neun Patienten wurden aus der Endosprechstunde überwiesen, sechs weitere aus der kardiologischen Sprechstunde, vier vom Orthopäden, einer nach einem stationären Aufenthalt in der Kinderpsychiatrie der Universitätsklinik Jena, zwei Patienten aus der Asthasprechstunde, vier stellten sich primär wegen ihrer familiären Belastung vor, jeweils ein Patient wurde aus der Kinderklinik Apolda und vom Hausarzt wegen Verdacht auf Marfan-Syndrom überwiesen.

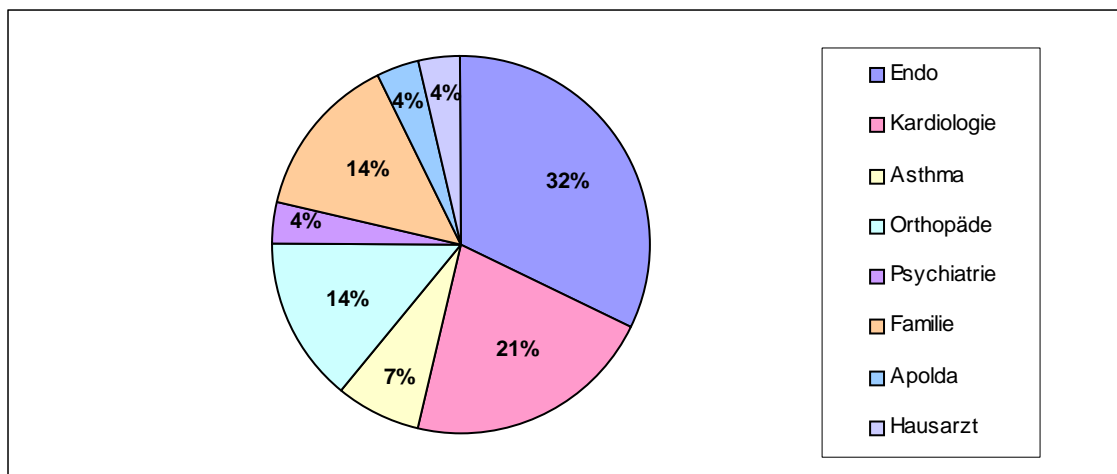


Abbildung 18: Zuweisung der Patienten der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen

4.2.1. Ergebnisse bezogen auf die Kriterien der Genter-Nosologie für die Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

Tabelle 8 stellt die Anzahl der untersuchten Patienten pro untersuchtem Merkmal der Genter Nosologie da. Da die Patienten, bei denen ein Marfan-Syndrom ausgeschlossen wurde, teilweise nicht an Nachuntersuchungen teilnahmen, konnten einige marfanspezifische Merkmale bei ihnen nicht klassifiziert werden, sofern sie nicht aus den Akten hervorgingen.

Tabelle 8: Anzahl der auf dieses Merkmal untersuchten Patienten in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

Merkmal	Anzahl der untersuchten Verdachtspatienten	Anteil an Gesamtzahl (28 Patienten)
Pectus carinatum	28	(100%)
Trichterbrust	28	(100%)
Oberlänge zu Unterlänge	20	(71,4%)
Armspanne zu Körperlänge	20	(71,4%)
Murdoch-Zeichen	24	(85,7%)
Steinberg-Zeichen	24	(85,7%)
Skoliose	27	(96,4%)
Spondylolisthesis	28	(100%)
Ellbogenextension	18	(64,3%)
Pes planus	20	(71,4%)
Sinus-valsalvae-Dil.	27	(96,4%)
Ektopia lentis	25	(89,3%)
Myopie	25	(89,3%)
Lumbosakrale Duraektasie	2	(7%)
Überbewegliche Gelenke	24	(85,7%)
Gotischer Gaumen	18	(64,3%)
Mitralklappenprolaps	28	(100%)
Striae	17	(60,7%)
Rezidivierende Hernien	28	(100%)

Abbildung 19 zeigt auf, wie viele Jungen und Mädchen Merkmale des Skelettsystems (4 Manifestationen entsprechen einem Hauptkriterium des Skelettsystems nach der Genter Nosologie) aufwiesen. Es gelten hierbei die gleichen Bedingungen für die Diagnose wie unter 4.1.1. bereits erläutert. Die Patienten der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten

ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ wiesen folgende Merkmale im Skelettsystem auf:

- Pectus carinatum: 2 (7,1%)
- op-pflichtige Trichterbrust 3 (10,7%)
- Verhältnis Oberlänge zu Unterlänge kleiner als 0,85: 3 (15%)
- Verhältnis Armspanne zu Körperlänge größer als 1,05: 1 (5%)
- Murdoch-Zeichen: 13 (54,2%)
- Steinberg-Zeichen: 11 (45,8%)
- Skoliose: 14 (51,9%)
- Spondylolisthesis: 1 (3,6%)
- Ellbogenextension kleiner als 170°: 1 (5,6%)
- Pes planus: 6 (30%)

Auch bei den Patienten der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ wurde das Merkmal Protrusio acetabuli nicht beobachtet.

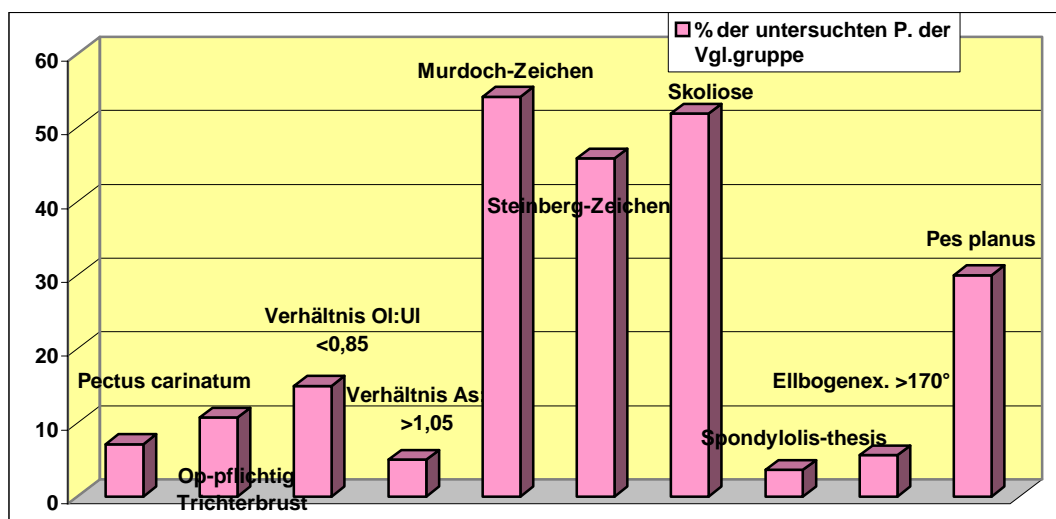


Abbildung 19: Merkmale des Skelettsystems in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

Bezüglich der Organsysteme Herz und Gefäße, Auge sowie ZNS fanden sich in der Vergleichsgruppe folgende Auffälligkeiten:

- Sinus-Valsalvae-Dilatation (Hauptkriterium): 3 (11,1%)
- Myopie (Nebenkriterium): 9 (36%)

Eine Aortendissektion war in dieser Diagnosegruppe ebenfalls nicht aufgetreten. Anders als in der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ traten unter den Verdachtspatienten die genannten Merkmale auch bei männlichen Patienten auf, eine Ektopia lentis und eine Duraektasie wurde bei keinem Patienten aus der Vergleichsgruppe beobachtet.

Abbildung 20 zeigt die untersuchten Nebenkriterien der Organsysteme Skelett, Herz und Haut. Die Merkmale wurden ebenso wie in der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“ definiert. Die Retrognathie und die Wangenknochenhyperplasie wurden auch in dieser Diagnosegruppe nicht näher beurteilt, eine Pulmonaldilatation, eine Mitralringverkalkung, ein Spontanpneumothorax, sowie ein apikales Emphysem wurden nicht beobachtet. Die Nebenkriterien für das Organsystem Auge, flache Cornea und Verlängerung der Bulbusachse, konnten ebenfalls aus dem augenärztlichen Befund nicht ermittelt werden. Eine Trichterbrust lag bei 13 (46,4%) der untersuchten Patienten vor, überbewegliche Gelenke bei 10 (41,7%) und ein gotischer Gaumen bei 7 (38,9%). Ein Mitralklappenprolaps wurde bei 6 Patienten (21,4%) gefunden, Striae zeigten 3 (17,6%) und rezidivierende Hernien wurden bei keinem Patienten aus der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“ gefunden.

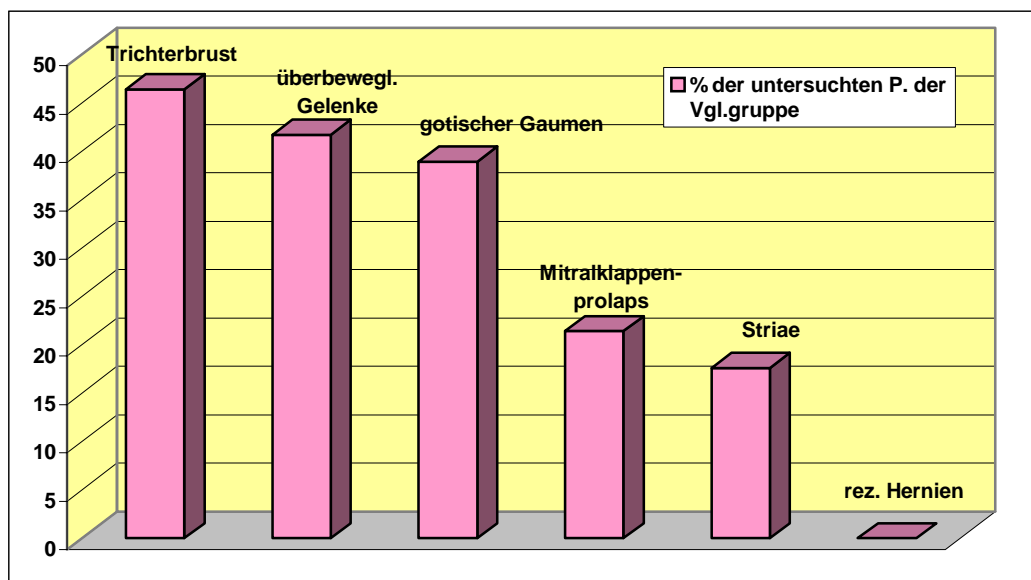


Abbildung 20: Nebenkriterien nach der Genter-Nosologie in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

4.2.2. Weitere Ergebnisse für die Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

Auch für die Patienten dieser Diagnosegruppe wurden weitere Merkmale wie besonders lange, schmale Füße, die Körperlänge sowie körperliche Belastbarkeit und das Vorliegen von Beschwerden beurteilt. Abbildung 21 zeigt die Häufigkeitsverteilung für diese Merkmale. 12 der Verdachtspatienten (42,9%) zeigten eine Körpergröße über der altersentsprechenden 95. Perzentile, 24 (92,3%) lagen über der 50. Perzentile, lange schmale Füße zeigten 12 Patienten (80%) , auf dieses Merkmal hin konnten nur 15 Patienten untersucht werden. Ebenso wie in der Gruppe der Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Marfan-Syndrom wurden auch bei allen Patienten der „Verdachtsgruppe“ Angaben über psychische und physische Belastbarkeit aus den Akten entnommen, bzw. von den Patienten erfragt. Über Rückenschmerzen klagten drei Patienten, ein Patient war in psychologischer Betreuung und acht Patienten waren aus kardiologischer bzw. orthopädischer Indikation ganz oder teilweise vom Schulsport befreit.

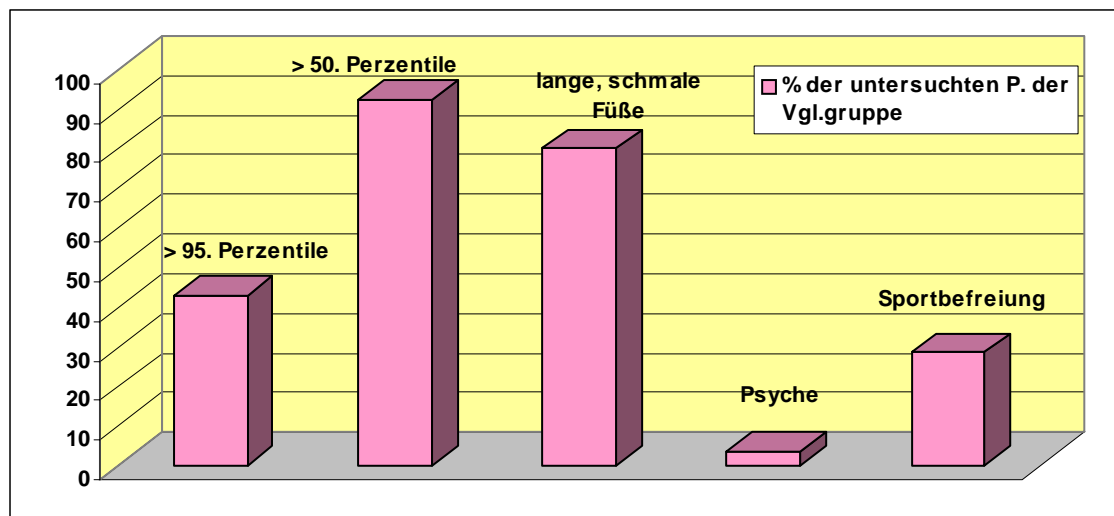


Abbildung 21: Weitere Merkmale der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

4.2.3. Radiologische Merkmale der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

Die radiologischen Merkmale wurden ebenso als auffällig definiert wie in der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“

(Knochendichtewerte osteopenisch, Knochenalter auffällig akzeleriert, Marfan-Index über 8,5). Die Untersuchungen ergaben bei 27 Knochendichtemessungen einmal auffällige Werte (3,7%), 24 Bestimmungen des Marfan-Index 6 mal Werte über 8,5 (25%) und bei 13 Bestimmungen des Knochenalters 2 mal akzelerierte Werte (15,4%). Abbildung 22 zeigt die prozentuale Häufigkeit der auffälligen Werte. Eine Abdomensonographie wurde bei sieben Patienten durchgeführt und zeigte bei keinem Anhalt für aneurysmatische Veränderungen abdomineller Gefäße. In einem Fall wurde ein Nussknackerphänomen der linken V. renalis beschrieben, es handelt sich hierbei um eine Einengung der Vena renalis durch die Arteria mesenterica superior. Es wurde bei einem Patienten ein MR-Angio angefertigt, weil die Beurteilung des Aortenbogens von suprasternal aufgrund einer extremen Trichterbrust nicht gelang. Dies zeigte keine Auffälligkeiten. Ein Dura-MRT wurde bei zwei der Patienten aus dieser Diagnosegruppe angefertigt, um dieses Hauptkriterium nach der Genter Nosologie zu evaluieren. Bei den zwei Jungen im Alter von 17 und 16 Jahren (bei der Durchführung) ergaben sich für den DSI (dural sack index nach Villeirs) Werte von 3,45 und 3,443, sie lagen somit beide unter dem cutoff-Wert von 3,75.

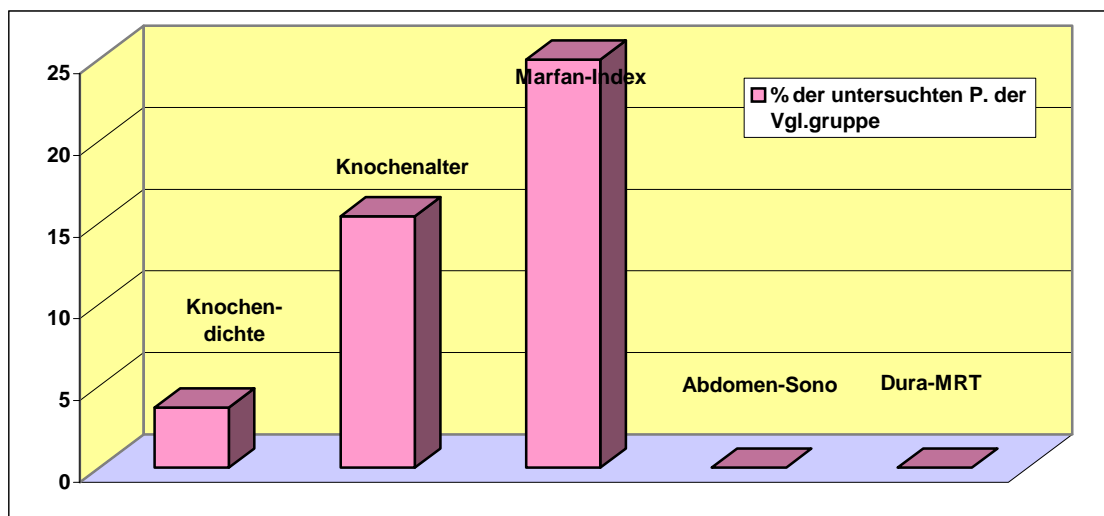


Abbildung 22: Radiologische Merkmale in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“

4.3. Analyse der Skelettmerkmale getrennt nach Geschlecht

Abbildung 23 zeigt die Häufigkeit der wichtigsten Merkmale für die Gesamtzahl der Patienten, getrennt für Jungen und Mädchen. Es ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern für die Merkmale gotischer Gaumen, op-pflichtige

Trichterbrust und behandlungspflichtige Skoliose (definiert als Skoliose mit einem Cobb-Winkel über 20°, Behandlung konservativ oder operativ). Während die op-pflichtige Trichterbrust nur bei Jungen beobachtet wurde, traten der gotische Gaumen und die Skoliose im behandlungspflichtigen Ausmaße signifikant häufiger bei Mädchen auf ($p=0,1$).

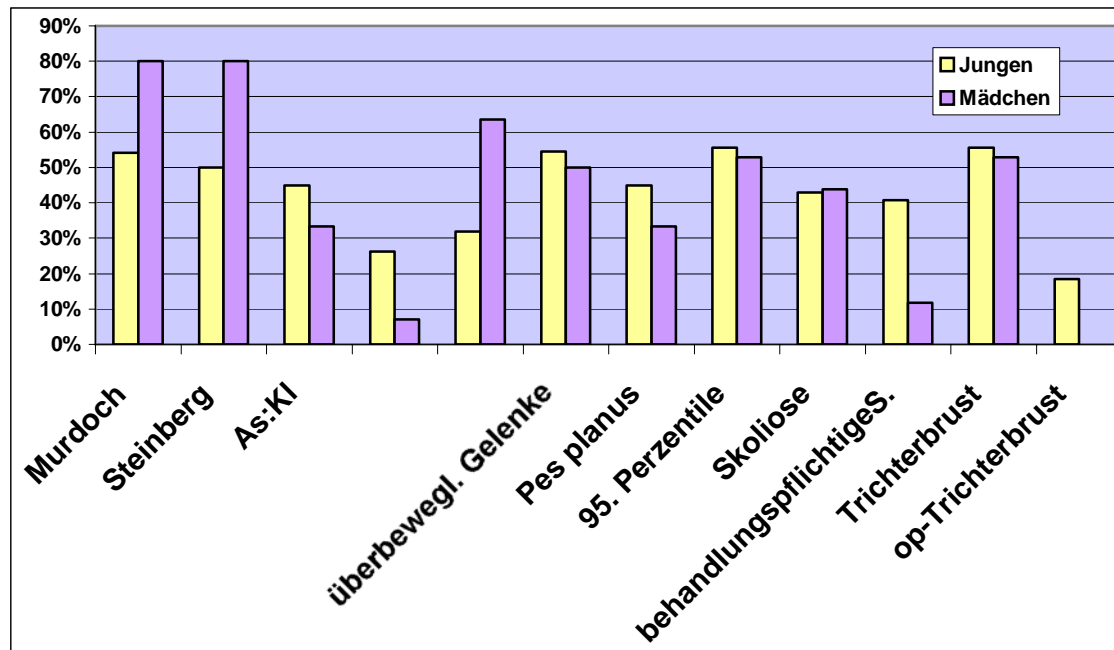


Abbildung 23: Geschlechtsunterschiede der häufigsten Skelettmerkmale

4.4. Analyse der klinischen Merkmale bezogen auf das Lebensalter

Das Gesamtkollektiv der Patienten wurde in zwei Altersgruppen eingeteilt. 18 Patienten waren jünger als 12 Jahre, 26 Patienten waren älter als 12 Jahre bei der Erstvorstellung in der genetischen Sprechstunde. Als Trennwert wurde ein Lebensalter von 12 Jahren gewählt, um die Patienten im Kindesalter von denen im beginnenden Pubertätsalter mit dem größten Wachstumsschub abzugrenzen. In der Altersgruppe bis 12 Jahre war das Merkmal überbewegliche Gelenke signifikant häufiger als bei den älteren Patienten. Ebenso wurde ein Sinus-valsalvae-Aneurysma häufiger beobachtet. Abbildung 24 zeigt die Verteilung der Merkmale Sinus-valsalvae-Dilatation, Mitralklappenprolaps,

Myopie, Murdoch-Zeichen, Steinberg-Zeichen, Skoliose, Trichterbrust, überbewegliche Gelenke, Körpergröße über der 95. Perzentile sowie Verhältnis Ol:Ul<0,85 und As:Kl >1,0. Für das Verhältnis Armspanne zu Körperlänge wurde im Folgenden ein Quotient >1,0 als Grenzwert angenommen, da Messungen bei Probanden ohne marfanoiden Habitus und Angaben in der Literatur nahelegen, das bereits ein Verhältnis von 1,0 als auffällig anzusehen ist und von gesunden Probanden nur selten erreicht wird. Der Grenzwert 1,0 wurde daher als ausreichend spezifisch angenommen, zumal bei den Jenaer Patienten der Quotient häufig über 1, aber unter 1,05 lag.

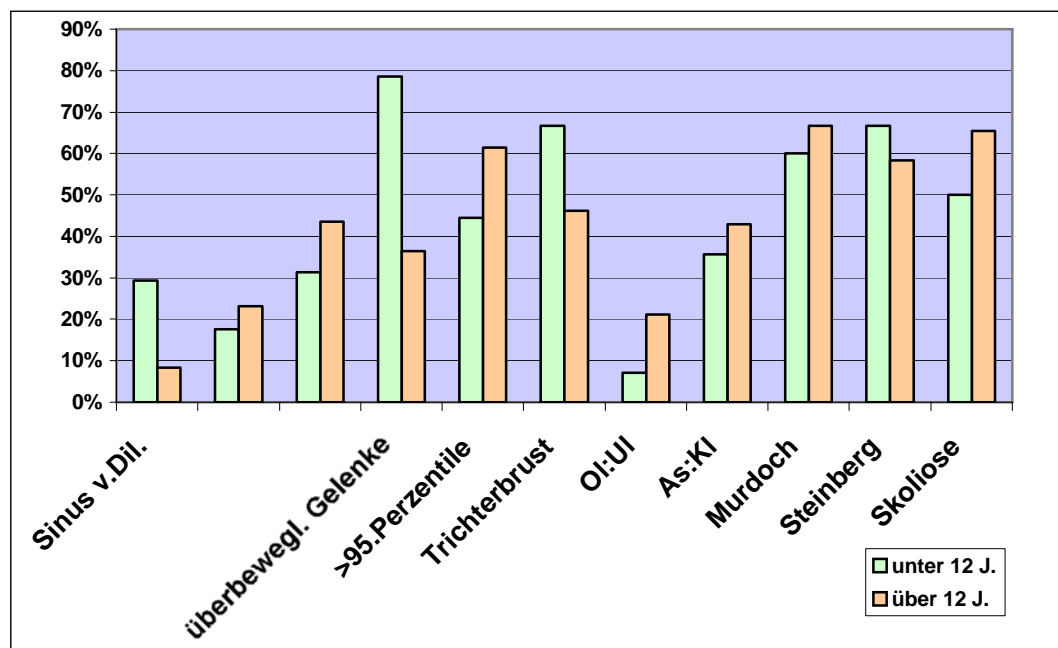


Abbildung 24: Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen

4.5. Vergleich der beiden Diagnosegruppen

4.5.1. Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf die zuweisende Stelle und die Familienanamnese

Die Tabelle 9 gibt einen Überblick über die „Trefferquote“ der zuweisenden Stellen (Anteil der Patienten bei denen sich die Verdachtsdiagnose Marfan-Syndrom bei

näherer Untersuchung bestätigte). Vom Augenarzt war nur eine Patientin wegen einer Ektopia lentis in die genetische Sprechstunde überwiesen worden, bei ihr war die Diagnosestellung aufgrund der ausgeprägten Skelettmerkmale schnell möglich. Desweiteren bestätigte sich die Diagnose bei ca. (55%) der Patienten, die sich wegen Auffälligkeiten in der Familienanamnese vorstellten, dies unterstreicht die große diagnostische Bedeutung der Familienanamnese. Bei (62,5%) der Marfanpatienten war die Familienanamnese positiv bezüglich des Marfan-Syndroms, dies war in der Vergleichsgruppe nur bei (10,7%) der Patienten der Fall (signifikanter Unterschied, $p=0,1$). Jeweils bei einem Patienten in jeder Gruppe blieb unklar, ob der Vater eines Patienten erkrankt war, da diese beiden Väter nicht zur diagnostischen Beurteilung zur Verfügung standen.

Tabelle 9: „Trefferquote“ der zuweisenden Stellen

	Endo- krinolog. Sprech- stunde	Pulmonolog. Sprechstunde	Kinderchirurg	Augenarzt	Orthopäde Kinderpsychiater Niedergel. KA Kardiologe Andere Kikli	Eigener Antrieb aufgrund von FA
Zahl der zugewiesenen Patienten	16	3	1	1	11	9
Diagnose bestätigt bei	7	1	1	1	0	5
Prozentsatz der zugewiesenen	(43,75%)	(33,3%)	(100%)	(100%)	0	(55,5%)

(endokrinolog.=endokrinologisch, pumonolog.=pulmonologisch, niedergel.=niedergelassener, KA= Kinderarzt, FA= Familienanamnese, Kikli= Kinderklinik)

4.5.2. Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf die Kriterien der Genter Nosologie

Abbildung 25 zeigt die Verteilung der Haupt- und Nebenkriterien der Genter Nosologie für die beiden Diagnosegruppen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede für die Merkmale Steinbergzeichen, Trichterbrust, überbewegliche Gelenke und rezidivierende

Hernien ($p=0,1$). Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der in dieser Diagnosegruppe untersuchten Patienten.

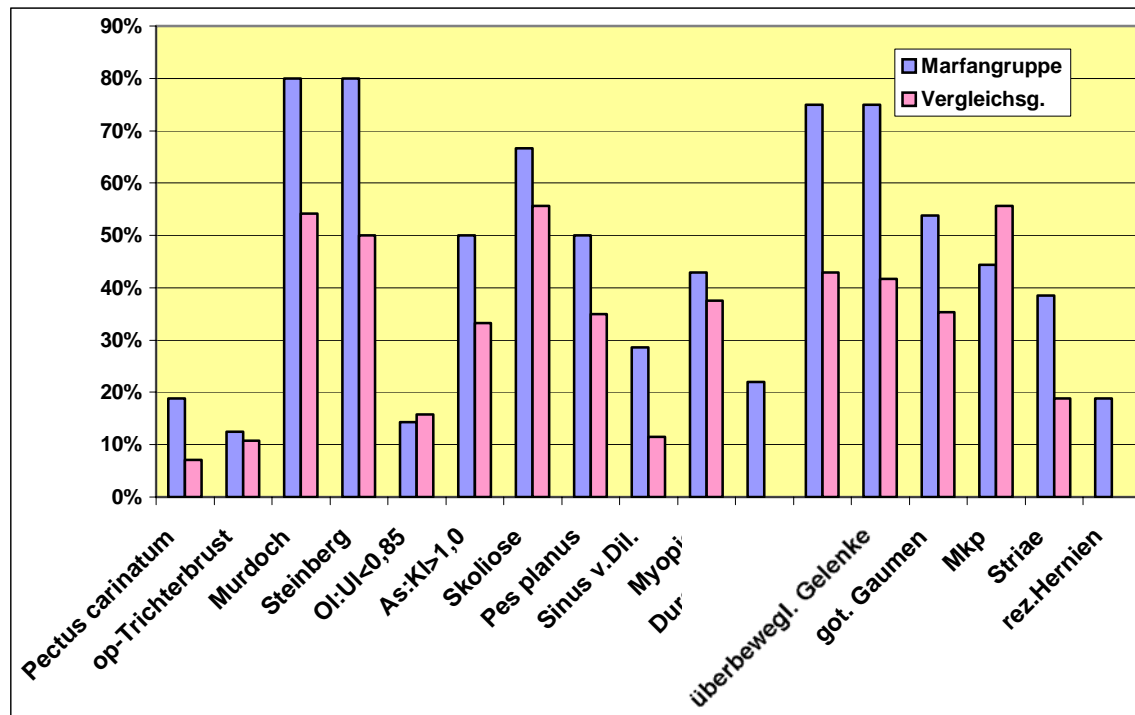


Abbildung 25: Vergleich der ermittelten Haupt- und Nebenkriterien zwischen den beiden Diagnosegruppen

Tabelle 10: Häufigkeit der Merkmale in beiden Diagnosegruppen

Merkmal (Genter Nosologie)	Anzahl der „Marfanpatienten“	Prozent der Untersuchten	Anzahl der „Verdachtspatienten“	Prozent der Untersuchten
Pectus carinatum	3	(18,8%)	2	(7,1%)
Op-Trichterbrust	2	(12,5%)	3	(10,5%)
Verhältnis Ol:Ul<0,85	2	(14,3%)	3	(15,8%)
Verhältnis As:Kl>1,0	7	(50%)	7	(33,3%)
Murdoch-Zeichen	12	(80%)	13	(54,2%)
Steinberg-Zeichen	12	(80%)	12	(50%)
Skoliose	10	(66,7%)	15	(55,6%)
S.Valsalvae-Dil.	4	(28,6%)	3	(11,5%)
Myopie	6	(42,9%)	9	(37,5%)
Duraektasie	2	(22%)	0	0
Trichterbrust	12	(75%)	12	(42,9%)
überbewegl. Gelenke	9	(75%)	10	(41,7%)
Got. Gaumen	7	(53,8%)	6	(35,3%)
Mitralklappenprolaps	4	(26,7%)	5	(18,5%)
Striae	5	(38,5%)	3	(18,5%)
Rez. Hernien	3	(18,8%)	0	0

4.5.3. Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf andere Merkmale

Abbildung 26 zeigt die unterschiedlichen Häufigkeiten zwischen den beiden Diagnosegruppen für die Merkmale Körpergröße>95. Perzentile, Körpergröße>50. Perzentile und lange, schmale Füße. Das Merkmal Körpergröße>95. Perzentile war in der Diagnosegruppe „Marfanpatienten mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ signifikant häufiger. Während (75%) der „Marfanpatienten“ dieses Merkmal erfüllten, waren es in der Vergleichsgruppe nur (42,9%). Eine Skoliose in behandlungspflichtigem Schweregrad lag bei (25%) der „Marfanpatienten“ und (32,1%) der „Verdachtspatienten“ vor.

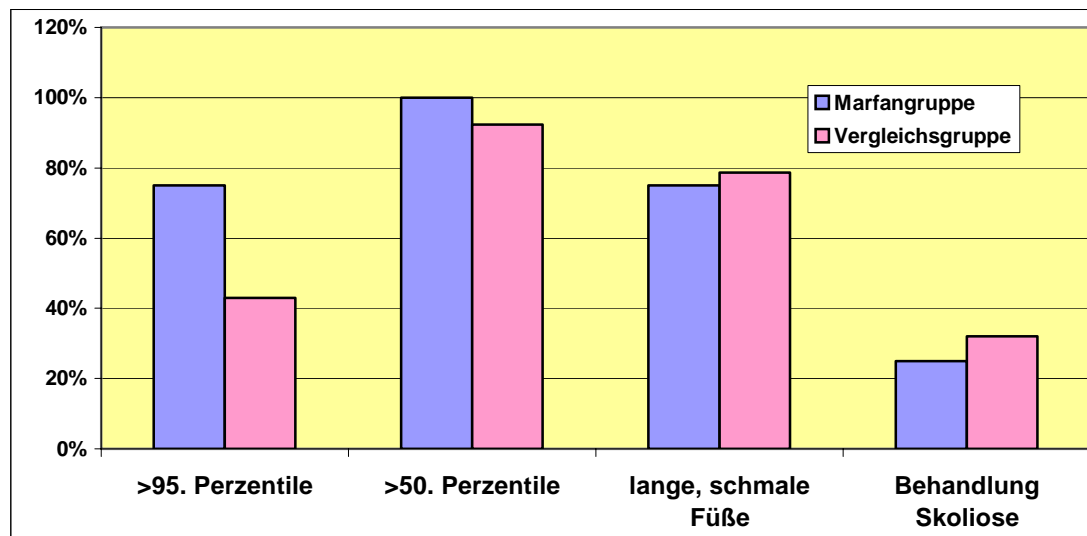


Abbildung 26: Vergleich „Marfanpatienten“ mit Vergleichsgruppe

4.5.4. Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf radiologische Merkmale

Abbildung 27 zeigt die unterschiedliche Verteilung der radiologischen Merkmale Knochenalter, Knochendichte, Auffälligkeiten in der Abdomen-Sonographie und positiver Marfan-Index zwischen der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“ und den „Verdachtspatienten“. Die Merkmale wurden nach den obengenannten Kriterien bewertet. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Merkmal Marfan-Index $>8,5$ ($p=0,1$) und in Bezug auf die Abdomen-Sonographie. Wie bereits aufgeführt, war die Abdomensonographie bei keinem der sieben Patienten aus der Vergleichsgruppe auffällig, während in der Marfangruppe in fünf Fällen von neun Fällen Gefäßveränderungen gefunden wurden, dies entspricht ca. (55%). Ebenso waren die zwei Dura-MRT-Untersuchungen in der Vergleichsgruppe unauffällig, während bei zwei der Marfanpatienten ein DSI-Wert über dem cutoff von 3,5 ermittelt wurde. In Bezug auf pathologische Befunde im MR-Angio lassen sich die beiden Diagnosegruppen nur schwer vergleichen, da nur ein Patient aus der Vergleichsgruppe eine Indikation zur Durchführung des MR-Angios zeigte, wohingegen in der Marfangruppe vier auffällige Befunde erhoben wurden.

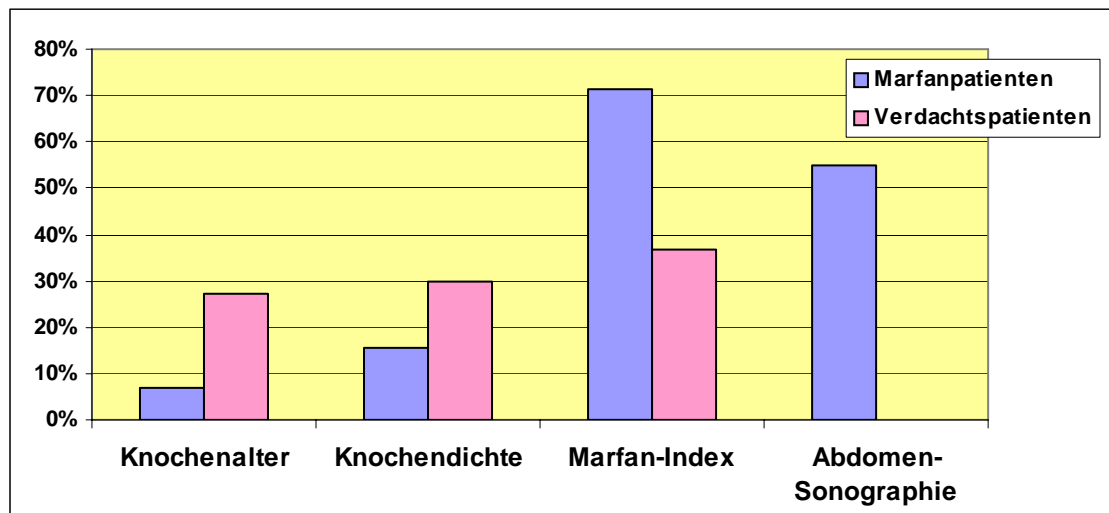


Abbildung 27: Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf radiologische Untersuchungen

4.6. Analyse der Korrelation zwischen klinischen Merkmalen und dem Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen

Um die Art des Zusammenhanges zwischen beobachteten klinischen Merkmalen und dem Vorliegen einer Mutation im FBN1-Gen näher zu beschreiben, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Methode: Rückwärts schrittweise nach Wald). Hierzu wurden zunächst die Merkmale in mehrere Gruppen eingeteilt (Hauptkriterien, Nebenkriterien, sonstige, Radiologie) und mit dem χ^2 -Test ermittelt, welche Merkmale sich in ihrer Häufigkeit zwischen den beiden Diagnosegruppen signifikant unterscheiden. Wie oben erläutert, trifft dies auf die Merkmale positives Steinbergzeichen, Trichterbrust, überbewegliche Gelenke, rezidivierende Hernien, Körpergröße oberhalb der 95. Perzentile, positiver Marfan-Index und auffälliges Abdomen-Sono zu ($p=0,1$). Diese sowie das Merkmal positive Familienanamnese wurden in die logistische Regressionsanalyse einbezogen, dabei ergab sich nur für das Merkmal positive Familienanamnese eine signifikante Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Eintreffen des Ereignisses: Nachweis einer Mutation ($p=0,008$). Die Berechnung von Nagelkerkes R-Quadrat ergibt, dass 64,4% der Schwankung für das Ereignis durch das Merkmal „Familie“ bestimmt wird. Der

Odds Ratio von 56,0 gibt an, dass die Chance, dass eine Mutation im FBN1-Gen nachgewiesen wird, bei einer positiven Familienanamnese 56mal größer ist.

Als nächstes wurde die Summe der erfüllten klinischen Merkmale als eigenes Merkmal in die Regressionsanalyse aufgenommen. Da das Krankheitsbild ein Syndrom darstellt, war nicht zu erwarten, dass ein einzelnes Merkmal die Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung signifikant erhöhen würde. Es ist jedoch anzunehmen, dass, je mehr Merkmale ein Patient zeigt, umso wahrscheinlicher auch die Diagnose gestellt wird. Ebenso wurde ein Alter von unter 12 Jahren als eigenständiges Merkmal in die Regressionsanalyse aufgenommen, da die Diagnose Marfan-Syndrom in der Gruppe der unter 12-jährigen Patienten signifikant häufig gestellt wurde als in der Gruppe der Patienten im Teenageralter.

Die logistische Regressionsanalyse für diese drei Merkmale ergab, dass alle drei die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen signifikant erhöhen. Die Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Regressionsanalyse. Die Berechnung des Bestimmtheitsmaßes Nagelkerkes R-Quadrat ergibt, dass 62,7% der Schwankung, ob eine Mutation im FBN1-Gen vorliegt oder nicht, durch diese drei Merkmale bedingt ist.

Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse (Methode: Rückwärts schrittweise nach Wald) für die Merkmale positive Familienanamnese, Summe der klinischen Merkmale, Alter unter 12 Jahren bei Erstvorstellung

Merkmal	p- Werte	Odds Ratio
Summe der klin. Merkmale	P= 0,032	1,405
Alter unter 12 Jahre	P= 0,070	0,170
Positive Familienanamnese	P= 0,006	15,097

Der Odds Ratio für die Variable „Summe der klin. Merkmale“ liegt bei 1,405.

Die p-Werte aller 3 Merkmale liegen unterhalb des Signifikanzniveaus $p=0,1$. Außerdem zeigt die Regressionsanalyse, dass der Prozentsatz der richtig negativen bei 92,6% (Spezifität) liegt und der Prozentsatz der richtig als krank vorhergesagten bei 80% (Sensitivität). Das gewichtete Mittel liegt also bei 88,1%.

Die Tabelle 12 zeigt die 20 Patienten mit den meisten positiven Marfanmerkmalen (inklusive Familienanamnese). Auffallend ist, dass von diesen 20 klinisch am meisten „marfanoiden“ Patienten auch bei 14 eine Mutation im FBN1-Gen gefunden wurde. Somit sind nur zwei Patienten mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen klinisch nicht so auffällig. Diese Kinder waren bei der Vorstellung noch sehr jung und wurden aufgrund einer positiven Familienanamnese vorgestellt.

Tabelle 12: alle Patienten nach Anzahl der erfüllten klinischen Merkmale sortiert

Patient	Summe der klin. Merkmale	Mutation	Familienanamnese	Alter bei Erstdiagnose
weiblich	13	ja	positiv	16
weiblich	12	ja	positiv	7
weiblich	11	ja	positiv	14
männlich	11	ja	positiv	9
weiblich	10	ja	positiv	5
weiblich	10	ja	negativ	11
männlich	10	ja	positiv	10
männlich	10	ja	positiv	16
männlich	10	nein	negativ	15
weiblich	9	ja	negativ	11
männlich	8	nein	negativ	15
männlich	8	nein	negativ	17
weiblich	7	nein	positiv	9
weiblich	7	ja	positiv	5
weiblich	6	nein	negativ	9
männlich	6	ja	positiv	5
männlich	6	ja	unklar	8
männlich	6	nein	negativ	17
männlich	6	ja	positiv	16
männlich	6	ja	negativ	21

4.7. Ergebnisse der Patienten mit unklarer Mutation im FBN1-Gen

Tabelle 13 zeigt die klinischen Merkmale und den genetischen Befund der 4 Patienten auf, bei denen zwar eine Mutation im FBN1-Gen gefunden wurde, deren Zusammenhang mit den Marfan-Syndrom aber nicht geklärt werden konnte. Von diesen Patienten wurde einer vom Hausarzt überwiesen, eine Patientin vom Orthopäden, ein Patient wurde vom Schlaflabor Apolda in die genetische Sprechstunde überwiesen, wo er sich wegen knurrender Geräusche im Schlaf vorstellte und bei einer Patientin konnte die Zuweisung nicht ermittelt werden.

Tabelle 13: Patienten mit unklarer Mutation

Pat	Alter	m /w	Mutation	Hauptkriterien	Nebenkrit.	Sonstige Merkmale	Radiolog. U.	FA
1	17	m	Intron 40 Intron 43 c.5066-13insT c.5423-30del3	Murdoch- und Steinberg pos., As:KI>1,0 Behandlung Skoliose, Pes planus	Got. Gaumen	>97. P. (Gew. 50. P.) muskuläre Haltungss. Füße lang, Scapulae alatae, Lufu: auffällig,	KA: ½ Jahr akzeleriert KD: osteopenisch, MF-Index: neg. Dura-MRT: DSI unter 3,75 Abdomen-Sono: unauffällig	Neg.
2	14	m	Intron 15 c.1960+98 A>T Intron 16 c.2113+107 C>T Intron 27 c.34463+107G> A	Murdoch- und Steinberg pos., Skoliose, op-Trichterbrust (Vakuum) Pes planus	Überbewegl. Gelenke, got. Gaumen	>97.P. GL : 56cm Lufu: Obstruktion re Bein nicht voll streckbar	KA: ½ Jahr akzeleriert, KD: n.u. MF-Index: neg. Abdomen-Sono: unauffällig	Neg.
3	16	w	Intron 15 c.1961+76 G>A	Skoliose mit Korsettbehandlung	überbewegl. Gelenke, Myopie Retrognathie	Häufig Kopf und Rücken- Schmerzen, schmale Füße	MF-Index: 9,3 KD: osteopenisch Abdomen-Sono: unauffällig	Neg.
4	14	w	Intron 25 Deletion der Pos. 56-61	Skoliose mit Korsettbehand-lung, Murdoch- und Steinberg pos., As:KI>1,0 OI:UI<0,85	Trichterbrust Überbewegl. Gelenke, got. Gaumen	Nicht bekannt	MF-Index 8,9 KA: normal Abdomen-Sono: n.u.	Neg.

Mit den zuvor in der logistischen Regressionsanalyse bestimmten Regressionskoeffizienten für die Merkmale Familie (2,715), Summe der klinischen Merkmale (0,34), Altersgruppe (-1,770) und dem Regressionskoeffizienten für die Konstante (-2,359) lässt sich für die vier Patienten die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Marfan-Syndrom vorliegt.

Formel:

$$W(\text{krank}) = \frac{e^{-\text{Konstante} + R(\text{Fam}) \cdot 0 \text{ oder } 1 + R(\text{Alter}) \cdot 0 \text{ oder } 1 + R(\text{Summe d.M.}) \cdot \text{Anzahl d. M.}}}{1 + e^{-\text{Konstante} + R(\text{Fam}) \cdot 0 \text{ oder } 1 + R(\text{Alter}) \cdot 0 \text{ oder } 1 + R(\text{Summe d.M.}) \cdot \text{Anzahl d. M.}}}$$

W= Wahrscheinlichkeit, R= Regressionskoeffizient, Fam= Merkmal pos. Familienanamnese, Alter= Merkmal Altersgruppe<12J., d.M. = der Merkmale

Für Patient 1 ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,325, für Patient 2 und Patientin 4 jeweils die Wahrscheinlichkeit von 0,255 und für Patientin 3 die Wahrscheinlichkeit von 0,148. Nimmt man als Trennwert die Wahrscheinlichkeit von 0,5 an, kann die Aussage getroffen werden, dass aufgrund der in der Regressionsanalyse ermittelten Bedeutung der einzelnen Kriterien für die vier Patienten die Diagnose Marfan-Syndrom eher unwahrscheinlich ist.

5 Diskussion

5.1. Vergleich der beiden Diagnosegruppen

Im Folgenden sollen die beiden Diagnosegruppen „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ und „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ miteinander verglichen werden, um Parameter zu finden, die die klinische Unterscheidung zwischen Patienten mit marfanoidem Habitus und geringem kardiovaskulärem Risiko und denen mit dem Vollbild des Marfan-Syndroms, die besonderer Beobachtung bedürfen, zu erleichtern. Grundsätzlich ist zu sagen, dass alle Patienten einzelne skelettale Merkmale des Marfan-Syndroms zeigen, was zu dem Verdacht auf Marfan-Syndrom und der Vorstellung in der genetischen Sprechstunde geführt hat. Es handelt sich also nicht um eine neutrale Vergleichsgruppe. In der Normalbevölkerung liegen die genannten Merkmale höchstens einzeln vor, da die Schwierigkeit aber in der Unterscheidung der beiden Diagnosegruppen besteht, wurde ein Gesamtkollektiv gewählt, das das Patientengut der genetischen Sprechstunde repräsentiert. Zunächst soll betrachtet werden, welche zuweisende Stelle mit der Überweisung eines marfanoiden Patienten die höchste „Trefferquote“ in Bezug auf das Marfan-Syndrom hatte. Von insgesamt 16 aus der endokrinologischen Sprechstunde überwiesenen Patienten lag bei sieben ein Marfan-Syndrom vor (43,75%). Von drei aus der Asthasprechstunde geschickten Patienten bestätigte sich der Verdacht bei einem (33%), ein vom Kinderchirurgen vorgestellter Patient erfüllte ebenso die Diagnosekriterien wie eine vom Augenarzt mit Ektopia lentis vorgestellte Patientin. Bei den insgesamt 11 Patienten, die vom Orthopäden, Kinderpsychiater, Hausarzt, der Kinderklinik und vom Kardiologen vorgestellt wurden, bestätigte sich die Diagnose nicht. Von insgesamt neun Patienten die sich wegen Auffälligkeiten in der Familie vorstellten, erfüllten fünf (55,5%) die Diagnosekriterien.

Es ergab sich, dass bei den Patienten der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“ signifikant häufiger auch Fälle von Marfan-Syndrom in der Familie vorlagen. Während bei (62,5%) der Marfanpatienten die Familienanamnese positiv für Marfan-Syndrom war, war dies in der Vergleichsgruppe

nur bei (10,7%) der Patienten der Fall. Jeweils bei einem Patienten in jeder Gruppe blieb unklar, ob der Vater eines Patienten erkrankt war oder nicht.

5.2. Vergleich der Merkmalsverteilung der Jenaer Patienten bezüglich der Kriterien der Genter Nosologie mit den Ergebnissen anderer Studien

Um die Ergebnisse bezüglich der klinischen Merkmale bei den Jenaer Patienten zu vergleichen, wurden insbesondere drei aktuelle Arbeiten berücksichtigt. In Tabelle 14 sind die Voraussetzungen der Vergleichsarbeiten und der Jenaer Studie zusammengefasst.

Tabelle 14: Vergleich der Jenaer Patienten mit den internationalen Arbeiten

Ort	Jena	Stuttgart	Manchester	Arkansas
Autor		Knirsch et al.	Lipscomb	Yetman et al.
Jahr der Veröffentlichung	2006	2003	1997	2003
Zeitraum der Rekrutierung	Ca. 94-2004	97-2002	84-2001	?
Zahl der vorgestellten Patienten	52	34	40	50
davon ausgeschlossen	8	8	keine	keine
Alter bei Erstdiagnose	0-21 Jahre	0-37 Jahre	Unter 16 Jahren	20 jünger als 6 Jahre, 30 älter
Diagnose Marfan-Syndrom	16	9 nach Genter N. 14 nach Berliner	40	50
Verdachtsfälle	28	17 nach Genter N. 12 nach Berliner	keine	keine
Mädchen	8	15	?	?

Jungen	8	19	?	?
familiäres MFS	10 (62,5%)	9 (34,6%)	30 (75%)	12 der unter 6-jährigen (60%)
Spontanmutation	5 (31,25%)	17 (65,3%)	10 (25%)	8 (40%)
unklar	1			

Die Untersuchung von Knirsch, Haas, Bäuerle und Uhlemann aus dem Jahr 2003, die am Kinderherzzentrum Stuttgart durchgeführt wurde, betrachtet insbesondere die Unterschiede bei der Diagnosestellung nach Genter bzw. nach Berliner Nosologie. Desweiteren wurden zwei internationale Arbeiten ausgewählt: die Arbeit von Yetman et. al. aus dem Jahr 2003, in Arkansas durchgeführt, die sich insbesondere mit dem Unterschied zwischen zwei Gruppen von Patienten befasst, von denen bei einer das Marfan-Syndrom vor dem 6. Lebensjahr diagnostiziert wurde, bei der anderen danach; außerdem die Studie von Lipscomb et al. aus Manchester, die im Jahre 1997 veröffentlicht wurde und den Titel: „Evolving Phenotype of Marfan`s syndrome“ trägt.

Die Stuttgarter Arbeit wurde prospektiv vom Januar 1997 bis zum April 2002 durchgeführt, untersucht wurden alle Patienten, die sich in der interdisziplinären Marfan-Sprechstunde vorstellten. Es handelte sich hierbei um 34 Patienten, 19 männliche und 15 weibliche, im Alter von 0,01- 37,31 Jahren, der Median lag bei 10,32 Jahren. Acht Patienten, bei denen maximal ein Hauptkriterium auffällig war und die zur differentialdiagnostischen Abklärung überwiesen worden waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es verblieben somit 26 Patienten, die nach einem standardisierten diagnostischen Protokoll evaluiert wurden. Zu diesem gehörte neben der allgemeinen und marfanspezifischen Eigen- und Familienanamnese die marfanspezifische Untersuchung, die Anfertigung eines Elektrokardiogramms und eines Herzechos sowie die Vorstellung beim Augenarzt und beim Orthopäden. Dieses Vorgehen gleicht weitestgehend dem diagnostischen Protokoll in der Jenaer Sprechstunde. Die Stuttgarter Autoren fanden heraus, dass von den 26 Patienten neun die Kriterien der Genter Nosologie erfüllten und 17 Patienten weiterhin als Verdachtsfälle betrachtet werden mussten, während nach der Berliner Nosologie die Diagnose bei 14 Patienten gestellt werden konnte und nur 12 Patienten als unklare Fälle übrig blieben. Diese Diskrepanz

erklärt sich laut den Autoren aus der Tatsache, dass nach der Genter Nosologie zur Beteiligung des Organsystems Skelett vier von acht Merkmalen erfüllt sein müssen, was kein Patient erreichte. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass die Berliner Nosologie eine höhere Sensitivität bietet, was vor allem im Kindesalter von Bedeutung ist. Desweiteren betonen sie, dass bis zur Optimierung der diagnostischen Algorithmen alle Verdachtsfälle kontinuierlich weiter beobachtet werden müssen. Die Unterschiede zwischen dieser Studie und der vorliegenden Arbeit bestehen im unterschiedlichen Altersspektrum der Patienten. In der Stuttgarter Arbeit wurde der Schwerpunkt auf die Unterscheidung zwischen beiden Nosologien gelegt, während in dieser Untersuchung die Ermittlung neuer diagnostischer Kriterien im Vordergrund stand. Obwohl das Vorgehen weitgehend vergleichbar ist, wurden in der Jenaer Arbeit auch die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung sowie die Befunde aus den Dura-MRT-Untersuchungen einbezogen. Außerdem flossen Merkmale wie Knochendichte, Knochenalter, Marfan-Index und neue Merkmale wie Geburtslänge und Lernschwierigkeiten in die Jenaer Studie ein. Die Patientenzahlen sind vergleichbar, in der vorliegenden Arbeit wurde bei 16 von 44 Patienten (36,4%) eine Mutation nachgewiesen und somit die Diagnose Marfan-Syndrom genetisch gesichert. In der Stuttgarter Arbeit wurde die Diagnose nach der Genter Nosologie bei 34,6% der Patienten und nach der Berliner Nosologie bei 53,8% klinisch gestellt. Zusammenfassend ist zu sagen, dass größere Patientenzahlen wohl nur in multizentrischen Studien erreicht werden können und diese deshalb Ziel weiterführender Untersuchungen sein sollten.

In der amerikanischen Untersuchung: “Comparison of outcome of the MFS in patients diagnosed at age <6 years versus those diagnosed at >6 years of age” von Yetman et al. wurden zwischen 1984 und 2001 75 Patienten beobachtet, 50 davon waren Kinder unter 18 Jahren, davon waren 29 (40%) jünger als sechs Jahre bei der Erstdiagnose des Marfan-Syndroms. In einem mittleren Follow-up von 7 Jahren (1-19 Jahre) wurde bei diesen Kindern halbjährlich ein Echokardiogramm angefertigt, alle erhielten als Medikation Beta-Blocker oder ACE-Hemmer, wobei einige diese nicht einnahmen. Die Indikation zur Operation wurde bei beiden Patientengruppen bei einer Aortendilatation über 50 mm bei Erwachsenengröße bzw. Zunahme der Dilatation von über 5 mm in

einem Jahr gestellt (über 150% der erwarteten Größe bezogen auf die Körperoberfläche). Alle Kinder wurden nach den Genter-Kriterien evaluiert, bei allen bestand bereits eine kardiovaskuläre Beteiligung bei der Erstdiagnose, eine Aortendilatation oberhalb der 95. Perzentile lag bei 90% vor. Bei drei Kindern aus der Gruppe „Erstdiagnose vor dem 6. Lebensjahr“ war eine Aorten-OP notwendig, bei 3 Kindern wurde die neonatale Form des Krankheitsbildes diagnostiziert, diese wurden in der amerikanischen Arbeit in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurde bei drei Patienten ein Pneumothorax, bei neun eine Linsenluxation, bei 15 eine positive Familienanamnese, bei sechs eine Beteiligung des Skelettsystems und bei zehn ein marfanoider Phänotyp beobachtet. Eine molekulargenetische Untersuchung wurde auch hier nicht vorgenommen. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit früherer Diagnose häufig auch eine schwerere Form der Erkrankung vorliegt, dass aber andererseits die frühzeitige medikamentöse Behandlung die Prognose verbessert, sodass sie sich nicht von denen älterer Patienten unterscheidet. Insbesondere betonen die Autoren, dass ACE-Hemmer die Notwendigkeit von Eingriffen an der Mitralklappe vermindern könne. Insgesamt lässt sich sagen, dass in dieser Studie eher schwerere Fälle des Marfan-Syndroms beobachtet wurden, zumal die Autoren auch neonatale Verlaufsformen einbezogen. Da diese Arbeit an einer kardiologischen Abteilung eines Kinderkrankenhauses durchgeführt wurde, liegt das Augenmerk naturgemäß besonders auf der Entwicklung der kardialen Merkmale, während der Verlauf der Skelett- und sonstigen Merkmale eher ausgeklammert wurde. Bemerkenswert ist weiterhin, dass drei Fälle von Pneumothorax und neun Fälle von Linsensubluxation beobachtet wurden, die in der Jenaer Untersuchung bei ähnlicher Patientenzahl gar nicht bzw. nur bei einer Patientin gefunden wurden. Ein ACE-Hemmer wurde nur von einer Jenaer Patientin wegen der nephroprotektiven Wirkung über längere Zeit eingenommen.

Die letzte Arbeit „Evolving Phenotype of the Marfan`s syndrome“ aus dem Jahre 1997 zeichnet sich dadurch aus, dass ebenso wie in Jena auch eine molekulargenetische Untersuchung vorgenommen wurde. Es wurden 40 Kinder unter 16 Jahren aus 29 unterschiedlichen Familien untersucht, wobei bei zehn Kindern ein sporadisches Marfan-Syndrom nach den Kriterien der Berliner Nosologie diagnostiziert wurde. Bei

den restlichen 30 Kindern wurde ein familiäres Auftreten beobachtet und wenn sich mindestens zwei weitere unzweifelhaft betroffene Familienmitglieder fanden, wurde eine Gensequenzierung aus peripheren Blutzellen mittels PCR durchgeführt. Somit liegt die Zahl der durchgeführten molekulargenetischen Untersuchungen mit 18 Patienten aus 10 Familien im Vergleich mit der Jenaer Sprechstunde deutlich niedriger. Die Tabelle 15 stellt die Merkmalsverteilung der englischen Patienten im Vergleich zum Jenaer Patientenkollektiv dar.

Tabelle 15: Vergleich der Merkmalsverteilung zwischen den englischen Patienten und der Jenaer Studie

	Jena (% der diesbezüglich untersuchten Patienten)	Manchester
Hochwuchs	Über 95. Perzentile 12 (75%)	über 97. Perzentile 39 (97,5%)
Pectus carinatum	3 (18,8%)	17 (42,5%)
Trichterbrust	12 (75%)	31 (77,5%)
davon mit OP-Indikation	2 (12,5%)	
Murdoch-Zeichen	12 (80%)	37 (92,5%)
Steinberg-Zeichen	12 (80%)	37 (92,5%)
Skoliose	10 (66,7%)	27 (67,5%)
Sinus valsalvae/ Aorten- dilatation	4 (28,6%)	17 (42,5%)
Ektopia lentis	1 (7,69%)	6 (15%)
Myopie	6 (42,86%)	Über 5 Dioptrien 11 (12,5%)
gotischer Gaumen	7 (53,8%)	36 (90%)
Mitralklappenprolaps	4 (26,7%)	7 (17,5%)

Die englischen Patienten wurden wie die Jenaer Patienten durch eine klinische Untersuchung, eine Echokardiographie sowie die Vorstellung beim Augenarzt evaluiert. Die in der englischen Untersuchung erhobenen Ergebnisse sind weitestgehend mit den

Jenaer Ergebnissen vergleichbar, Patienten mit neonatalem Typ wurden ebenfalls ausgeschlossen. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung lag bei den sporadischen Fällen bei 11,4 Jahren, hingegen bei den familiären Fällen bei nur 7,31 Jahren. In der Jenaer Untersuchung lag das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose bei den sporadischen Fällen bei 9,2 Jahren, bei den familiären Fällen bei 9,8 Jahren, bei einem achtjährigen Jungen wurde eine positive Familienanamnese vermutet, konnte aber nicht geklärt werden. Es wurde somit in Jena kein wesentlicher Unterschied bezüglich der Diagnosestellung zwischen familiären und sporadischen Fällen beobachtet. Die Größe lag bei fast allen untersuchten Patienten über der altersentsprechenden 97. Perzentile. Ein Kind mit sporadischem Marfan-Syndrom war zwar kleiner, überschritt aber die aufgrund der Größe der Eltern prognostizierte Größe deutlich. In Jena lagen (75%) der Patienten über der 95. Perzentile (aufgrund entsprechender Aufzeichnungen in den Akten wurde die 95. Perzentile in der Jenaer Studie als Grenzwert gewählt). In der Arbeit aus Manchester wurden zwei Patienten bezüglich des Hochwuchses behandelt, in Jena waren es drei Patienten, zwei Mädchen und ein Junge. Die Autoren führen aus, dass das Verhältnis von Ober- zu Unterlänge im Kindesalter schwer zu verwerten ist, da dieses mit dem Alter abnimmt und somit bei älteren Kindern und Erwachsenen eher den Grenzwert $<0,85$ erreicht. In Jena war dieses Merkmal nur bei 2 (14,3% der diesbezüglich untersuchten Patienten) erfüllt. Während das Verhältnis Armspanne zu Körperlänge bei 37 von 40 der englischen Patienten größer als 1,05 war, wurde dieses Kriterium nur von einem der Jenaer Patienten erfüllt. Bei (50%) der 14 Marfanpatienten bei denen die Messung vorgenommen wurde, lag das Verhältnis $> 1,0$. Das Gewicht bei den englischen Patienten lag wie bei den deutschen Kindern um die 50. Perzentile, was auf einen niedrigen BMI hindeutet. Keines der in Jena vorgestellten Kinder litt unter einer Adipositas.

In der Arbeit von Lipscomb et. al. werden Thoraxdeformitäten bei 31 Kindern beschrieben, in einem Fall bereits im Alter von 18 Monaten. Das entspricht einem Prozentsatz von 77,5%. Bei den Jenaer Patienten lag eine Trichterbrust ebenfalls bei (75%) vor, davon bei 2 Kindern mit Indikation zur OP, desweiteren wurde in Jena bei (18,8%) ein Pectus carinatum beobachtet. Zu bemerken ist, dass die Zahl der in England betreuten Patienten mit eindeutiger Diagnose Marfan-Syndrom mehr als doppelt so groß ist als in Jena (40 gegenüber 16 Patienten). Bei den in Manchester behandelten Kindern

lag bei 17 ein Pectus carinatum vor. Wie auch in Jena beobachtet, wird in dem Artikel geschildert, dass die Veränderungen zumeist vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert wurden und sich während der Pubertät weiter verschlechterten. Bei zwei der englischen Kinder wurde eine Thoraxdeformität operativ korrigiert, während bei zwei der Jenaer Kinder ein solcher Eingriff in der Planung war.

Die Skoliose, als eines der hervorstechendsten Merkmale der Erkrankung, wurde bei 27 der englischen Kinder diagnostiziert, bei einem, dessen Elternteil bereits operiert wurde, schon im Alter von 14 Monaten. Vier der Kinder erhielten Physiotherapie, zwei klagten über Rückenschmerzen, bei keinem wurde eine Therapie durch ein Korsett oder die operative Aufrichtung vorgenommen, während in Jena von zehn Patienten mit Skoliose ein Mädchen operiert worden war, ein Junge und drei Mädchen zeitweise mit Korsett und Physiotherapie behandelt wurden und zwei Brüder ebenfalls Physiotherapie erhielten.

Bezüglich des Skelettmerkmals Skoliose gibt es eine weitere aussagekräftige Arbeit aus Amerika, die im Jahre 1997 von Sponseller et al. veröffentlicht wurde. In dieser Studie wurden 14 Kinder mit schwerstem Marfan-Syndrom beobachtet. Es wurden nur Patienten ausgewählt, die im Alter von drei Jahren bereits Zeichen des Marfan-Syndroms und der Skoliose zeigten. In dieser Patientengruppe erwies sich die Korsettbehandlung als nicht hilfreich, die operative Aufrichtung mit Fusion zeigte bessere Langzeitergebnisse als die alleinige Aufrichtung. Vier der Patienten in dieser Studie verstarben im Kindesalter aufgrund von Komplikationen des Marfan-Syndroms, dies zeigt, dass es sich um Marfanpatienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko handelte. Aus der Arbeit lässt sich jedoch ableiten, dass die Korsettbehandlung wohl nur bei einem Cobb-Winkel von bis zu 30° beim Marfanpatienten erfolgsversprechend ist und häufiger als bei der idiopathischen Skoliose die operative Aufrichtung notwendig werden kann.

Das Merkmal Arachnodaktylie wurde in der Untersuchung von Lipscomb et. al. bei 37 von 40 Kindern beobachtet, während in Jena bei 12 von 15 diesbezüglich untersuchten Kindern, also bei (80%) das Murdoch- und das Steinbergzeichen positiv ausfielen. Bei 31 der englischen Patienten wurde ein Pes planus diagnostiziert, der in den meisten

Fällen mit einer Gelenkhypermobilität vergesellschaftet war. In der Jenaer Studie wurden bei (75%) der 12 diesbezüglich untersuchten Marfanpatienten überbewegliche Gelenke beobachtet. Während ein hoher, gotischer Gaumen mit davon hervorgerufenen Zahnfehlstellungen bei den deutschen Kindern nur in (53,8%) der Fälle vorlag, wurde dieses Merkmal bei 36, also 90% der englischen Patienten festgestellt und erforderte zumeist kieferorthopädische Intervention. Auffälligkeiten im äußeren Aspekt wie Mikrognathie und eine abwärts geschwungene Lidfalte waren bei 33 Kindern aus der Manchester Studie evident, während in der vorliegenden Arbeit die facialen Auffälligkeiten nicht näher evaluiert wurden. In der englischen Arbeit wurden mehr als 6 rote Striae distensae bei 88% der Jugendlichen beobachtet, allerdings traten diese in keinem Fall vor dem Alter von 11 Jahren auf. Bei den Jenaer Patienten wurden Striae (ohne Angabe der Anzahl) bei (38,5%) beobachtet, desweiteren hatten 3 Kinder bereits Herniotomien erlebt. Bezüglich des Organsystems Lunge wurden in Manchester in drei Fällen ein Pneumothorax diagnostiziert, während keins der Jenaer Kinder Symptome bezüglich der Lunge zeigte. In Jena gab es nur einen Fall von Ektopia lentis, während in der englischen Studie fünf Kinder aus vier Familien unter einer Beteiligung des Auges litten. (42,9%) der diesbezüglich evaluierten Jenaer Patienten litten unter Myopie, während in Manchester 11 Kinder eine Myopie größer als 5 Dioptrien zum Zeitpunkt der Studie hatten.

Besonders wichtig bleibt in der Betreuung der Marfanpatienten die Entwicklung der Symptome des Herz- und Gefäßsystems, daher sollen alle drei bisher erläuterten Studien mit den Jenaer Ergebnissen verglichen werden. Eine Dilatation des Sinus-valsalvae lag bei (28,6%) der in Jena betreuten und diesbezüglich bereits untersuchten Kinder vor. Im Gegensatz dazu wurde sie bei 80,7% der Stuttgarter Patienten beschrieben. Die Ursache für diese Diskrepanz liegt sicherlich in der Tatsache, dass die interdisziplinäre Marfansprechstunde in Stuttgart dem Kinderherzzentrum angeschlossen ist, während die Jenaer Patienten sich vor allem aus in der Sprechstunde für Endokrinologie vorgestellten Kindern und Jugendlichen rekrutieren. In Manchester wurde eine Sinus-Valsalvae bzw. Aortendilatation bei 17 Kindern, bzw. 42,4% beobachtet, in der Arbeit aus Arkansas bei 18 bzw. 90% der Gesamtpatientenzahl. Auch hier liegt die Ursache sicherlich in der Tatsache, dass bei der amerikanischen Studie

besonders junge und schwer betroffene Kinder untersucht wurden und Fälle von neonatalem Marfan-Syndrom nicht ausgeschlossen wurden. Ein Mitralklappenprolaps lag bei (26,7%) der Jenaer Patienten vor, dieses Ergebnis ist zwischen den Befunden von 57,6% aus Stuttgart und 17,55% aus Manchester (6 der 7 Patienten mit Insuffizienz) anzusiedeln. Unter den Jenaer Patienten erlitt ein Junge während der Beobachtungszeit eine Endokarditis lenta, die stationär behandelt wurde. Über solche Fälle wurde in den anderen Untersuchungen nicht berichtet, was die Bedeutung der Endokarditis-prophylaxe aber nicht mindern soll. Bezüglich der Verteilung zwischen familiären und sporadischen Fällen gleichen die Jenaer Ergebnisse mit (62,5%) familiären gegenüber (31,5%) sporadischen Fällen denen aus Manchester (75% zu 25%) und Arkansas (60% zu 40%), lediglich die Stuttgarter Ergebnisse von 34,6% familiären Fällen gegenüber 65,3% spontanen Neumutationen weichen von dem in der Literatur berichteten Verhältnis von ca. 60% familiärem Auftreten im Verhältnis zu 40% Neumutationen ab. Eventuell beruht die hohe Rate an familiären Fällen auch auf der Tatsache, dass, wenn bei einem Patienten ein Marfan-Syndrom diagnostiziert wird, zumeist alle Verwandten 1. Grades mituntersucht werden und somit auch bei vielen klinisch noch relativ unauffälligen Geschwisterkindern ein Marfan-Syndrom gefunden wird.

Die neuen Erkenntnisse der Jenaer Studie beruhen darauf, dass erstmals eine Gruppe von Patienten mit marfanoidem Habitus als Vergleichsgruppe gewählt wurde und dass bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten eine molekulargenetische Untersuchung vorgenommen wurde. Desweiteren wurden erstmals die Merkmale Geburtslänge, lange schmale Füße und Lernschwierigkeiten näher evaluiert. Es ist besonders hervorzuheben, dass die Jenaer Ergebnisse für die zukünftige klinische Arbeit aufzeigen, dass die Summe der klinischen Merkmale häufig der ausschlaggebende diagnostische Faktor ist, auch wenn die einzelnen klinischen Zeichen wie Skoliose, Trichterbrust, Körpergröße, etc, aufgrund des teilweise jungen Alters der Kinder noch nicht so ausgeprägt sind.

Um zu zeigen, welche Merkmale des Marfansyndroms sich erst im Laufe des Lebens ausprägen, soll im Folgenden eine im Jahre 2003 veröffentlichte Arbeit von Hamod et al. zitiert werden, die sich mit den klinischen Zeichen der Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen befasst („Presenting signs and clinical diagnosis in individuals referred to rule out Marfan-Syndrome“). In dieser Untersuchung, die retrospektiv von 1993 bis 2002 durchgeführt wurde, wurden 75 Erwachsene und Kinder im Alter von 3 bis 59 Jahren (Mittelwert 23,5 Jahre) mittels klinischer Untersuchung, Spaltlampenuntersuchung und Echokardiogramm sowie einer kompletten Anamnese nach den Kriterien der Genter Nosologie eingestuft. Alle Patienten waren an die Cleveland Clinic Foundation überwiesen worden, um ein Marfan-Syndrom auszuschließen. Der Grund für den Verdacht lag wie in der Jenaer Studie entweder in der positiven Familienanamnese oder körperlichen Auffälligkeiten, hierbei vor allem der marfanoide Habitus. Die Diagnose wurde schließlich bei 28 Patienten gesichert, davon waren 12 männlich und 16 weiblich. In dieser Studie war das Merkmal, das am häufigsten zur Diagnosestellung führte, die Linsenluxation. Dies mag damit zusammenhängen, dass die Untersuchung unter anderem von Mitarbeitern eines Zentrums für genetische Augenerkrankungen durchgeführt wurde. Insgesamt war die Familienanamnese bei 31% der diagnostizierten Patienten positiv für das Marfan-Syndrom (vgl. Jena 62,5%), bei 36% der Patienten lagen Skelettzeichen vor (vgl. Jena: bei allen diagnostizierten Marfanpatienten fanden sich Auffälligkeiten des Skelettsystems).

Während bei 41% der Marfanpatienten aus Amerika Veränderungen am Herz- und Gefäßsystem vorlagen, war dies nur bei 5 von 16 (31,5%) der deutschen Patienten der Fall. Besonders bemerkenswert ist, dass in der amerikanischen Untersuchung 71% der Patienten Augenzeichen aufwiesen, in Jena war eine Linsensubluxation nur bei einem 5-jährigen Mädchen festgestellt worden, einige Kinder waren myop, allerdings nicht höhergradig. Die Bulbuslänge per Ultraschall wurde in Jena nicht gemessen, hier wäre eventuell eine stärkere Zusammenarbeit mit der Augenklinik erforderlich gewesen.

Bei den Patienten aus Cleveland war bei neun Patienten die bekannte Linsenluxation der Grund für die Vorstellung gewesen und in 78% bestätigte sich der Verdacht auf das Vorliegen des Marfan-Syndroms. Außerdem stellten sich Auffälligkeiten der Haut als diagnostisches Zeichen heraus. In Jena waren die Striae zumeist kein wegweisender

Befund, da sie auch bei vielen der „Verdachtspatienten“ gefunden wurden. Wie auch in der vorliegenden Arbeit fanden die Autoren in ihrem Patientenkollektiv keinen Patienten, bei dem Merkmale der Lunge wie apikales Emphysem oder spontaner Pneumothorax zur Diagnose Marfan-Syndrom führten, bei drei Patienten mit pulmonalen Veränderungen wurde die Diagnose nicht bestätigt. Im Unterschied zur Jenaer Untersuchung und zu den weiter oben diskutierten Arbeiten, wurde in der Arbeit von Hamod et. al. nicht zwischen Kindern und Erwachsenen unterschieden. Es geht aus dem Artikel nicht hervor, wieviele der Patienten im Kindes- oder Jugendalter waren. In dieser Arbeit liegt der Anteil an Patienten mit Augenveränderungen wesentlich höher als in den zuvor behandelten Untersuchungen, allerdings war auch hier die positive Familienanamnese ein guter Prediktor für die Diagnose. Abschließend lässt sich sagen, dass aufgrund des höheren Durchschnittsalters der Patienten mehr Veränderungen am Herz- und Gefäßsystem und an den Augen zu finden waren. Dies ist durch die längere Belastung des defekten Bindegewebes zu erklären.

Auch in der bereits erwähnten Arbeit von Yetman et al. wird die Veränderung der Merkmalsausprägung im Zuge der körperlichen Entwicklung des Kindes diskutiert. Es wird die These aufgestellt, dass Patienten, bei denen die Herz- und Gefäßbeteiligung bereits in frühen Jahren diagnostiziert wird, die gleiche Prognose haben wie Kinder, die erst später klinisch auffällig werden, da die erste Gruppe schon frühzeitig protektiv behandelt werden kann.

In einer Untersuchung von Ryan-Krause finden sich ebenso Hinweise auf die altersabhängige Entwicklung der marfantypischen Merkmale, die Jenaer Ergebnisse unterstreichen diese Beobachtungen.

Es hat sich gezeigt, dass beim neonatalen Marfan-Syndrom der auffällige Habitus (Kontrakturen, Arachnodaktylie, „old man appearance“) und die Herzbeteiligung (häufig schwerste Herzinsuffizienz) häufig bereits die Diagnosestellung direkt nach der Geburt ermöglichen. Dem gegenüber ist bei Kindern mit klassischem Marfan-Syndrom der diagnostische Weg häufig langwieriger und gelegentlich nicht eindeutig. So ist bei Kindern im Kindergarten- und Grundschulalter meist das Skelettsystem der Schlüssel zur Diagnose. Eine Körperlänge über der 95. Perzentile im Alter von zwei Jahren, spätes Laufen, die klassischen Handzeichen, sowie Auffälligkeiten der Augen und enggestellte Zähne können hinweisgebend für das Marfan-Syndrom sein. Im Alter zwischen 13 und

19 Jahren können neben der Körpergröße vor allem Herzgeräusche, Arrhythmien, Kurzatmigkeit und Thoraxschmerzen sowie schnelle Ermüdbarkeit dem erfahrenen Kliniker Hinweise auf die Erkrankung geben. Dann ist eine gründliche klinische Evaluation, eine Echokardiographie und wenn möglich eine molekulargenetische Untersuchung notwendig.

5.3. Vergleich der Merkmalsausprägung der Jenaer Patienten bezüglich der „neuen“ Merkmale (Marfan-Index, Knochendichte, Geburtslänge, lange schmale Füße) mit den Ergebnissen anderer Studien

In der in Großbritannien durchgeführten Studie von Thomas et al. wurde der Marfan-Index von 42 Patienten mit Marfan-Syndrom und 42 bezüglich des Marfan-Syndroms unauffälligen Patienten untersucht. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass 7,8% der Kontrollpatienten einen radiologisch auffälligen Marfan-Index zeigen, bei 16,6% der Marfanpatienten war dieser Parameter unauffällig. Somit ist es fraglich, ob das Handröntgenbild und die Bestimmung des Marfan-Index, als eine strahlenbelastende Methode, als Routineuntersuchung bei der Diagnosestellung des Marfan-Syndroms weiterhin notwendig ist. Die Autoren stellen fest, dass eine Echokardiographie für die Diagnosestellung und die Therapie zweifelsfrei die größte Bedeutung hat. Trotzdem ist festzuhalten, dass das Röntgenbild der kindlichen Hand auch zur Bestimmung des Knochenalters genutzt werden kann und somit für die Entscheidung über eine medikamentöse Behandlung des Hochwuchses wesentlich ist. Unter den 16 Jenaer Marfanpatienten war bei 10 ein Marfan-Index über dem Grenzwert von 8,5 auffällig (62,5%). In der Gruppe der 24 bezüglich des Marfan-Index untersuchten „Verdachtspatienten“ war dies bei sechs Kindern und Jugendlichen der Fall (25%). Zwischen den beiden Gruppen besteht also ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit des positiven Marfan-Index ($p=0,1$), obwohl auch die Kontrollgruppe aus Personen mit marfanoiden Habitus bestand. In der relativen kleinen Gruppe der Jenaer Patienten zeigt sich die Bestimmung des Marfan-Index im Kindesalter somit durchaus als Methode, die zur Absicherung der Diagnose Marfan-Syndrom beiträgt.

Als nächstes soll die Frage diskutiert werden, ob die Bestimmung der Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Marfan-Syndrom neue diagnostische

Hinweise liefern kann. Zum Vergleich soll die Arbeit von Giampetro et al. aus dem Jahr 2003 dienen. In dieser Studie wurden bei 51 Patienten mit nachgewiesenem Marfan-Syndrom (30 Erwachsene, 21 Kinder) Knochendichtemessungen mittels einer Röntgenuntersuchung des Oberschenkelhalses durchgeführt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass nur bei erwachsenen Männern mit Marfan-Syndrom die Knochendichte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ist. Bei Frauen und Kindern mit Marfan-Syndrom wurde trotz einiger Patientinnen im prä- und postmenopausalem Alter mit Osteopenie und Osteoporose insgesamt keine signifikante Abweichung der Knochendichtewerte von der Norm beobachtet. Der Einsatz strahlenbelastender Methoden zur Bestimmung der Knochendichte bei Kindern und Jugendliche ohne klinische Symptomatik (gehäufte Knochenbrüche oder Frakturen ohne adäquates Trauma) ist daher kritisch zu hinterfragen. Bei den Jenaer Patienten wurde die Knochendichte mittels der Sahara und größtenteils auch mit der Sunlight-Methode bestimmt. Von 27 untersuchten „Verdachtspatienten“ zeigte einer osteopenische Knochendichtewerte, von den 10 aus der Gruppe „Marfan-Syndrom“ untersuchten Patienten war das bei 3 Patienten der Fall. Von den 4 Patienten mit einer unklaren Mutation im FBN1-Gen wurden zwei in Hinblick auf die Knochendichte untersucht, beide zeigten Werte im Bereich einer Osteopenie. Im Gegensatz zu Knochendichtemessungen mit Röntgenstrahlen (PQ-Ct, DXA), die den Mineralisationsgrad erfassen, gehen in die Untersuchungen mittels Ultraschall auch nicht mineralisationsbedingte Knochenmatrixveränderungen mit ein. Deshalb erscheint diese Methode bei Patienten mit Marfan-Syndrom gut geeignet.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen bezüglich der Knochendichte. Keiner der Patienten war durch pathologische Frakturen aufgefallen, es ist anzunehmen, dass das Merkmal Knochendichte eher mit der Körpergröße und der Geschwindigkeit des Wachstums korreliert und weniger einen diagnostischen Faktor für das Marfan-Syndrom darstellt. Dennoch ist interessant, dass bei zwei der Marfanpatienten eine orale Vitamin-D-Therapie durchgeführt wurde, bei einem Jungen aufgrund eines erniedrigten Vitamin-D-Spiegels und bei einem älteren Mädchen im Rahmen einer Kortisonbehandlung wegen einer Glomerulonephritis.

Neben den zwei marfanspezifischen Untersuchungen: Verhältnis von Armspanne zu Körperlänge und Verhältnis von Ober- zu Unterlänge wurde auch die aktuelle Körperhöhe der Jenaer Patienten bestimmt. Alle 16 lagen oberhalb der altersentsprechenden 50. Perzentile, 12 oberhalb der 95. Perzentile. Aufgrund der Aufzeichnungen in den Akten wurde die 95. anstelle der 97. Perzentile als Grenzwert gewählt. Da die im Verhältnis zur aus der Elterngröße errechneten Endgröße durchschnittlich auffällig große Körperhöhe ein augenscheinliches Merkmal der jungen Marfanpatienten ist und häufig den Anlass zur Vorstellung in der endokrinologischen Sprechstunde bietet, sollte sie in die Diagnosefindung miteinbezogen werden. In vielen Publikationen wird über die Wachstumsauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom berichtet.

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 2003, an der 180 Patienten beteiligt waren, ermittelten Erkula et al. Wachstumsdaten von Marfanpatienten, die schon von Geburt an über dem amerikanischen Durchschnitt lagen. So lag die durchschnittliche Körperlänge bei Geburt bei $53 \pm 4,4$ cm für männliche Säuglinge und bei $52,5 \pm 3,5$ cm für weibliche. Das durchschnittliche Geburtsgewicht wurde mit $3,51 \pm 0,74$ kg für Jungen und $3,48 \pm 0,68$ kg für Mädchen angegeben. Diese Daten liegen deutlich über der 50. Perzentile. In weiteren Arbeiten wird der Ansatz der bei der Geburt schon auffälligen Körperlänge nicht mehr aufgegriffen. Hier bieten die Ergebnisse aus Jena eine neue Diskussionsgrundlage.

Der Mittelwert lag für die 16 Jenaer Patienten mit Marfan-Syndrom bei einer Geburtslänge von 54,4 cm, in der Vergleichsgruppe bei 52,3 cm. Da in Deutschland allgemein eine Geburtslänge von 50 cm als durchschnittlich gilt (Sitzmann, 2002), ist diese Abweichung durchaus bemerkenswert, auch wenn die Geburtslänge der Kinder, die später als Verdachtspatienten mit marfanoidem Habitus vorgestellt wurden, ebenfalls oberhalb der Norm liegt. Es ist auch zu beachten, dass die beobachteten Kinder bei ihrer Geburt vor 10 bis 20 Jahren sicherlich noch deutlicher über der durchschnittlichen Größe ihrer Altersgenossen lagen. Ein Junge, der später deutliche Zeichen der Erkrankung sowohl am Skelett- als auch am Gefäßsystem aufwies, hatte bei seiner termingerechten Geburt eine Körperlänge von 59 cm. Diese Beobachtungen zeigen, dass bei der Anamneseerhebung neben den Fragen nach dem Geburtsverlauf

und der frühkindlichen Entwicklung immer auch die Frage nach Geburtslänge und Gewicht gestellt werden sollte. Die Eltern werden sich zumeist daran erinnern, wenn nicht, kann das U-Untersuchungsheft zu Rate gezogen werden. Eventuell ergeben sich aus diesen Daten schon Verdachtsmomente bezüglich der Erkrankung, besonders wenn sich die Körperlänge deutlich von der der Geschwister des Patienten unterscheidet.

Als Körperendlänge ermittelte Erkula in seiner Arbeit $191,3 \pm 9$ cm für Männer und $175,4 \pm 8,2$ cm für Frauen. Trotz der Akzeleration in der Normalbevölkerung liegen diese Werte an der 90. Perzentile für die mitteleuropäische Bevölkerung (Sitzmann, 2002). Auffällig ist, dass der mit der Pubertät assoziierte Peak der Wachstumsgeschwindigkeit von Jungen mit Marfan-Syndrom um 2,4 und von Mädchen 2,2 Jahre eher erreicht wird als von nicht betroffenen Jugendlichen. Das durchschnittliche Alter der Menarche lag mit 11,7 Jahren ebenso relativ früh. Die Skelettreife ist bei Marfanpatienten eher abgeschlossen, was sich anhand des Risser-Zeichens auf dem Röntgenbild gut beobachten lässt. Bei 14 der Jenaer Patienten wurde das Knochenalter mittels eines Röntgenbildes der Hand bestimmt, es war bei einem Patienten auffällig akzeleriert, was in der Gruppe der 13 daraufhin untersuchten „Verdachtspatienten“ bei zwei Jugendlichen der Fall war. Es ergibt sich diesbezüglich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, da die Gruppe der „Verdachtspatienten“ zum großen Teil aus Kindern und Jugendlichen besteht, die wegen ihres Hochwuchses in der endokrinologischen Sprechstunde vorgestellt wurden. Für die Entscheidung über eine hochwuchsbremsende hormonelle Therapie ist die Bestimmung der Skelettreife von großer Bedeutung. Ob diese anhand eines Hand- oder Becken-Röntgenbildes vorgenommen wird, ist eine radiologische Fragestellung und soll hier nicht weiter diskutiert werden. Ob das Knochenalter der Jenaer Patienten im Vergleich zu einer klinisch unauffälligen Referenzgruppe akzeleriert ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. In jedem Falle ist die Bestimmung des Knochenalters mit einem Hand-Röntgenbild eine wenig belastende und nicht sehr kostenintensive Methode und sollte zumindestens bei Marfanpatienten kurz vor oder in der Pubertät mit deutlichem Hochwuchs bestimmt werden, zumal das Röntgenbild auch zur Berechnung des Marfan-Index genutzt werden kann. Die Beobachtung von Erkula et al., dass der BMI bei Marfanpatienten eher im unteren Normalbereich, teilweise auch im Bereich des

Untergewichtes liegt, bestätigen die Jenaer Ergebnisse, obwohl nicht von allen Kindern mehrere Wachstumsdaten vorlagen. Keines der vorgestellten Kinder und Jugendlichen litt unter einer Adipositas, sowohl die Patienten aus der Gruppe „Marfan-Syndrom“ als auch die „Verdachtspatienten“ waren auffällig schlank, was wahrscheinlich durch den Mangel an Muskel- als auch an subkutanem Fettgewebe zu erklären ist. Das geringe Körpergewicht führte teilweise zu Besorgnis in den Familien. Gegebenfalls kann sich an die genetische Beratung der Familie auch eine Ernährungsberatung anschließen, falls eine Gewichtszunahme bei untergewichtigen Kindern schwierig ist. Mit dem typischen marfanoiden Habitus können besonders in der Pubertät auch Probleme mit dem eigenen Körperbild einhergehen, hier kann eventuell eine psychologische Beratung Hilfen anbieten.

Obwohl die Arachnodaktylie eines der hervorstechendsten klinischen Merkmale des Marfan-Syndroms ist und zu den Hauptkriterien des Skelettsystems zählt, wird den Füßen der Marfanpatienten wesentlich weniger Beachtung geschenkt. Sie sind in vielen Fällen besonders lang und schmal und bedürfen wegen des mit der Bandlaxizität einhergehenden Knick- und Senkfußes häufig einer speziellen orthopädischen Versorgung. Neun der 12 bezüglich dieses „neuen“ Merkmals untersuchten Marfanpatienten hatten **außergewöhnlich lange und schmale Füße** (ungewöhnlich große Schuhgröße für das jeweilige Lebensalter), sechs der Patienten die bezüglich orthopädischer Probleme der Füße befragt wurden, gaben an, Einlagen zu tragen oder zeitweise verordnet bekommen zu haben. Dieser Problematik sollte bei der klinischen Untersuchung und insbesondere bei der Vorstellung beim Orthopäden größere Beachtung geschenkt werden. Zwar haben die Kinder mit außergewöhnlich langen und schmalen Füßen meist auch ebensolche Hände, sodass das Murdoch- und Steinbergzeichen positiv ausfällt und die Diagnose gesichert werden kann, dennoch lassen sich durch einfache Hilfsmittel wie spezielle Schuheinlagen Beschwerden und spätere Fehlstellungen wirkungsvoll vermeiden.

5.4. Die psychologische und soziale Dimension des Marfan-Syndroms, Vergleich der Jenaer Beobachtungen mit anderen Arbeiten

In einer im Jahre 1998 veröffentlichten Studie von van Tongerloo und de Paepe wurden 17 Patienten zwischen 16 und 35 Jahren bezüglich ihres täglichen Umgangs mit der Erkrankung und deren Einfluss auf Schule, Berufswahl, Selbstbild und soziale Integration befragt. Diese Untersuchung ergab, dass das Marfan-Syndrom diese Bereiche zwar schwerwiegend beeinflusste und viele Patienten im Kindesalter auch unter Hänseleien ihrer Mitschüler zu leiden hatten, aber dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung zum größten Teil als zufrieden bezeichneten. 53% der Patienten schätzten ihr Selbstbewusstsein als eher niedrig ein und die Mehrheit bezeichnete sich als introvertiert. Im Rahmen dieser Studie wurde von einer sehr guten Compliance mit der Medikamenteneinnahme berichtet, die Patienten wollten von ärztlicher Seite her umfassend informiert werden und schätzten auch das Angebot von psychologischer Beratung als hilfreich ein. Obwohl die weiblichen Teilnehmer einen höheren Grad auf der Skala für Depression und Angst zeigten, waren die Werte nicht signifikant von der Normalbevölkerung verschieden. Das durchschnittlich frühe Alter der Diagnose, 12,2 Jahre, könnte zu der Annahme führen, dass eher schwer betroffene Jugendliche untersucht wurden. Wie bereits ausgeführt, hatten zwei der Jenaer Patientinnen psychologische Probleme in Form von Angststörungen, Essstörungen und Schulangst, die zeitweise eine psychologische Betreuung erforderten. Bei einem Mädchen waren diese Probleme wohl nicht nur durch die Erkrankung am Marfan-Syndrom, sondern auch durch das schwierige soziale Umfeld bedingt. Sicherlich spielt besonders in der Pubertät der marfanoide Habitus auch eine Rolle in Bezug auf ein geringes Selbstwertgefühl. Von den 16 Patienten aus der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“ waren vier Patienten in der Schule durch Konzentrationsstörungen aufgefallen, zwei Brüder erhielten vom Kinderpsychologen verordnet Concerta, nachdem bei ihnen die Diagnose ADHS gestellt wurde. Es existieren einige Studien zur Koinzidenz von Lernschwierigkeiten und ADH zum Marfan-Syndrom (Hofman et al., 1988), (Lannoo et al., 1996). Teilweise wird davon ausgegangen, dass 50% aller Kinder mit Marfan- Syndrom zumindestens ein neuropsychologisches Defizit in den Bereichen

Aufmerksamkeit und Lernen haben. Ob dies mit Schwierigkeiten des Sehens, wie sie mit der Erkrankung assoziiert sind, erklärt werden kann, bleibt fraglich. Wenn sich Probleme in der Schule zeigen, sollte den Eltern Erziehungs- und Familienberatung angeboten werden. Zu bemerken ist, dass einem Kind mit Marfan-Syndrom wegen dem auf die Aorta ausgeübten Stress keine stimulierenden Medikamente verabreicht werden sollten. Als Alternative kann mit Verhaltenstraining und psychologischer Schulung gearbeitet werden. Nicht nur Sportlehrer, sondern auch der Klassenlehrer und Sozialarbeiter oder Vertrauenslehrer sollten über die Krankheit und die Bedeutung für das Kind in Schule und Freizeit aufgeklärt werden.

5.5. Das Marfan-Syndrom in Kombination mit anderen Erkrankungen

Die in der Jenaer Sprechstunde für klinische Genetik vorgestellten Kinder und Jugendlichen klagten teilweise über Beschwerden, die nicht im Zusammenhang mit dem diagnostizierten, bzw. vermuteten Marfan-Syndrom standen. Bei drei der Patienten aus der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“ war bereits vom niedergelassenen Kinderarzt, bzw. in der pulmonologischen und allergologischen Sprechstunde der Kinderklinik eine Erkrankung aus diesem Formenkreis diagnostiziert worden. So bestand bei einem Mädchen mit einem im Alter von 11 Jahren zuerst diagnostizierten Marfan-Syndrom seit der Kindheit ein Asthma bronchiale bei Polyallergie. Bei einem Jungen (Erstdiagnose im Alter von 8 Jahren) ein chronischer Schnupfen, Allergien konnten keine nachgewiesen werden. Bei dem gleichen Jungen war nach der Feststellung eines erniedrigten Vitamin D-Spiegels im Serum eine Vitamin D Therapie (alle 2 Tage eine Tablette Dekristol) eingeleitet worden, die Knochendichte lag im normalen Bereich. Ein weiterer Patient (Erstdiagnose im Alter von 5 Jahren) war, nachdem er bis zum 6. Lebensmonat voll gestillt worden war, danach mit einer Kuhmilchproteinintoleranz vom Soforttyp aufgefallen. Er war danach eiweißfrei ernährt worden, Impfungen fanden unter stationären Bedingungen statt. Desweiteren war der Junge auch wegen eines Pseudokrups in Behandlung gewesen.

In der Gruppe der „Verdachtspatienten“ fielen drei Jungen mit Asthma auf, bei einem der Jungen war außerdem eine juvenile Rheumatoidarthritis (HLA-B27 positiv)

auffällig, die Schübe traten ein- bis zweimal jährlich auf. In der Anamnese eines anderen Patienten war eine Neurodermitis bereits postnatal auffällig geworden, es bestand eine Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben, mit der Sanierung des Zimmers hatte sich im Jugendalter auch die Asthmaerkrankung deutlich gebessert. Bei einem dritten Patienten war eine atopische Dermatitis seit dem Säuglingsalter auffällig, im Alter von 6 Jahren kam eine Rhinokonjunktivitis und ein persistierender Husten bei Hausstaubmilbenallergie dazu, bei der Vorstellung in der genetischen Sprechstunde wegen dem Verdacht auf ein Marfan-Syndrom im Alter von 16 Jahren bestand ein Asthma bronchiale 3. Grades, in der Lungenfunktionsprüfung wurde eine obstruktive Ventilationsstörung nachgewiesen. Bei einem vierten Jugendlichen war in der Anamnese eine Neurodermitis seit dem 9. Lebensmonat und eine Hausstaubmilbenallergie auffällig, zum Zeitpunkt der Vorstellung im Alter von 17 Jahren bestanden keine Beschwerden mehr.

Fraglich ist nun, ob bei diesen vier Patienten die Asthmaerkrankung mit dem Marfan-Syndrom bzw. dem marfanoiden Habitus in Zusammenhang steht, oder ob es sich angesichts der hohen Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung nur um ein zufälliges Zusammentreffen der beiden Diagnosen handelt. Aus der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“ hatte eine von 16 Patienten eine Asthmaerkrankung (6,25%), aus der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“ litten drei von 28 Patienten unter Asthma (10,7%). In ihrer Arbeit „bronchial hyperreactivity in children with Marfan-Syndrome“, aus dem Jahre 1991, stellen König et al. die These auf, dass viele, wenn nicht alle Marfanpatienten unter einer Hyperreaktivität der Atemwege leiden. In dieser amerikanischen Untersuchung wurden 11 gesunde Kinder und 11 Kinder mit Marfan-Syndrom mittels einer Lungenfunktionsuntersuchung eingeschätzt, bei 10 der 11 Marfanpatienten wurde ein Carbacholtest und eine Lungenfunktionsprüfung nach Gabe eines Bronchodilatators durchgeführt. Wegen der veränderten Proportionen der Marfanpatienten (sehr lange Beine = große Unterlänge) wurde die Sitzhöhe der Patienten in eine „ideale“ Körperhöhe umgerechnet. Die Tests ergaben, dass die Lungenfunktion bei Marfanpatienten nach Gabe eines Bronchodilatators signifikant verbessert war, außerdem trat eine starke Reaktion im Carbacholtest ein. Obwohl nur eine sehr kleine Patientengruppe untersucht wurde, zeigen diese Ergebnisse, dass eine

bronchiale Hyperreaktivität bei Marfanpatienten neben der erhöhten Gefahr des Pneumothorax mit zum Krankheitsbild gehören könnte. Fraglich ist jedoch, ob die Auffälligkeiten in der Lungenfunktionsprüfung direkt mit dem defekten Fibrillin zusammenhängen oder eher in Verbindung mit dem marfanoiden Habitus (Trichterbrust, Skoliose, große Körperlänge) stehen. Bei einer Prävalenz des Asthmas bronchiale von 4-5% in Deutschland war die Prävalenz der Erkrankung in der Jenaer Studiengruppe sowohl in der Gruppe der „Verdachtspatienten“ als auch in der Gruppe der Marfanpatienten erhöht.

Bei einem Geschwisterpaar wurde eine Faktor-V-Leiden-Mutation heterozygot, vermutlich nach Untersuchung der Eltern, festgestellt. Beide hatten bis zum Zeitpunkt der Vorstellung in der genetischen Sprechstunde noch keine Thrombosen durchgemacht.

Ein Patient der klinischen genetischen Sprechstunde, bei dem das Marfan-Syndrom unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert worden war, da die Mutter ein bekanntes Marfan-Syndrom hatte, erkrankte im Alter von 2 $\frac{3}{4}$ Jahren an einer akuten lymphatischen Leukämie und verstarb trotz chemotherapeutischer Behandlung wenig später. Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungen des hämatopoetischen und lymphatischen Systems und dem Marfan-Syndrom wird in der Literatur nicht beschrieben und das Zusammentreffen der beiden Diagnosen bei einem Patienten ist als zufällig zu verstehen.

Die Mutter des Jungen war 3 Tage post partum an einer Herzbeutelamponade infolge eines Aortenaneurysmas verstorben, sie befand sich während der gesamten Schwangerschaft in kardiologischer Überwachung, die Gefäßweite der Aorta lag im Isthmusbereich bei 38mm, in der Aorta ascendens bei 47mm, im absteigenden Teil bei 42mm. Die Geburt verlief komplikationslos als Spontangeburt, bei der Obduktion wurde ein Aneurysma dissecans der aufsteigenden Brustaorta diagnostiziert. Dieser schicksalhafte Verlauf unterstreicht die Bedeutung der Betreuung von schwangeren Marfanpatienten als Risikopatientinnen und die gründliche Beratung über mögliche Komplikationen bei einer Schwangerschaft. Vor diesem Hintergrund sollten bereits die Patientinnen, die sich im Jugendlichenalter in der genetischen Sprechstunde vorstellen,

auf die Möglichkeiten der Empfängnisverhütung hingewiesen werden und gegebenenfalls zu einem mit der Erkrankung vertrauten Gynäkologen überwiesen werden.

Bei einer jungen Patientin, bei der das Marfan-Syndrom im Alter von 16 Jahren diagnostiziert worden war, wurde ungefähr im gleichen Alter eine membranproliferative Glomerulonephritis festgestellt. Sie befindet sich seither in Betreuung der nephrologischen Ambulanz und wird mit einem ACE-Hemmer, einem Beta-Blocker, Prednisolon, Vitamin D und Hydrochlorothiazid als Diuretikum behandelt. Da bei dieser Patientin im MR-Angio bereits eine geringe Ektasie im Aortenbogen nachweisbar war und zudem eine Proteinausscheidung und ein erhöhter Reninwert bestand, wurde der Blutdruck auf niedrig normale Werte eingestellt.

Bei einer Patientin mit einer nachgewiesenen Mutation im FBN1-Gen bestanden klinische Zeichen des Marfan-Syndroms (Sinus-Valsalvae Aneurysma, durale Ektasie, milde Skoliose). Aufgrund Auffälligkeiten der Facies wurde eine Diagnostik bezüglich des Sotos-Syndroms eingeleitet. Das Gesicht der 13-jährigen Patientin war sehr lang, der Mund meist geöffnet, außerdem hatte sie eine antimongoloide Lidachse und einen gotischen Gaumen. Bei der kieferorthopädischen Behandlung war aufgefallen, dass mehrere Zähne im Oberkiefer nicht angelegt waren.

Es bestand weiterhin eine Angststörung mit Schulangst bei insgesamt sehr traurig und besorgt wirkender Psyche, eine leichte Erhöhung der Triglyceride im Blut, eine Hypotonieneigung und gelegentliche Migräneanfälle. In der psychologischen Untersuchung war ein IQ von 97 ermittelt worden, insgesamt war die Patientin psychisch und physisch eingeschränkt belastbar, der Homocysteinspiegel und STH-Spiegel im Blut waren unauffällig. Das Geburtsgewicht der Patientin war mit 3570g normal, der Hochwuchs wurde erst im Schulalter auffällig, sie zeigte somit keine eindeutigen Zeichen des Sotos-Syndrom (zerebraler Gigantismus), auch eine disbezüglich durchgeführte Mutationsanalyse erbrachte keinen Nachweis einer Mutation.

5.6. Die Mutationen der Jenaer Patienten, Vergleich mit der Literatur

Die 16 Jenaer Patienten mit gesichertem Marfan-Syndrom weisen insgesamt 14 unterschiedliche Mutationen auf. Die Befunde wurden vom molekulargenetischen Labor in Dresden mit der „Cardiff“-Datenbank abgeglichen (s. auch Tabelle 3 im Ergebnisteil).

Bei einem jungen Mann, bei dem der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom zuerst im Alter von 21 Jahren geäußert wurde, wurden bei der molekulargenetischen Diagnostik im FBN1-Gen folgende Veränderungen heterozygot nachgewiesen: drei Basenaustausche (IVS33-69T-> C, IVS45-63G->T, IVS35-21A->T), dabei handelt es sich um in den Datenbanken beschriebene klinisch unbedeutende Varianten. Außerdem wurden zwei Insertionen gefunden (IVS40-13insT, IVS45+29insT), die bisher noch nicht beschrieben wurden. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass diese Varianten ursächlich im Zusammenhang mit einem Marfan-Syndrom stehen. Eine Elternuntersuchung wurde in diesem Fall als hilfreich erachtet, sie lag bis zum Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor. Bei diesem Patienten lag neben einem Hochwuchs (Körperlänge 1,98m), einer Arachnodaktylie (positives Murdoch- und Steinbergzeichen), eine ausgeprägte Kielbrust und eine leichte Skoliose vor. Desweiteren waren bereits mehrere Hernien aufgetreten und der radiologische Marfan-Index war mit 10,25 deutlich positiv. Im MR-Angio war eine leichte Ektasie der Aorta am Übergang Bogen/Aorta aufgefallen (das Echo war durch die ausgeprägte Kielbrust nur eingeschränkt beurteilbar), eine Duraektasie konnte ausgeschlossen werden. Somit erfüllt der Patient drei Hauptkriterien aus dem Skelettsystem, außerdem ein Hauptkriterium aus dem Gefäßsystem, wenn auch nur in leichter Ausprägung, desweiteren wies er noch ein Nebenkriterium aus dem Organsystem Haut und ein Nebenkriterium aus dem Organsystem Skelettsystem auf. Die Diagnose Marfan-Syndrom konnte daher bereits klinisch gestellt werden, auch wenn die Bedeutung der Mutation in der Familie noch nicht geklärt wurde.

Der nächste Patient, bei dem die Erstdiagnose im Alter von 16 Jahren gestellt wurde, hat eine Mutation im Exon 32 des FBN1-Gens, die Base Guanin wurde an Position 4190 gegen die Base Thymin ausgetauscht. Daraus resultiert, dass das Codon 1353 statt

der Aminosäure Glycin die Aminosäure Tryptophan codiert. Diese Mutation wurde als krankheitsverursachend beschrieben.

Bei einem Geschwisterpaar, bestehend aus einem 16-jährigen Jungen und einem bei der Erstdiagnose 14-jährigen Mädchen, wurde der Basenaustausch Adenin gegen Guanin an Position 498 im Exon 4 des FBN1-Gens nachgewiesen. Dies bewirkt den Ersatz der Aminosäure Arginin durch die Aminosäure Histidin. Auch diese Mutation ist als krankheitsauslösend bekannt. Der Vater der beiden Patienten war an einem Aortenaneurysma verstorben, er hatte einen eindeutig marfanoiden Habitus. Die Diagnose Mafansyndrom wurde zu Lebzeiten nicht gestellt.

Bei einem weiteren Geschwisterpaar, zwei Brüder im Alter von zehn und neun Jahren bei der Diagnosestellung, hatten beide von der Mutter die Mutation R1170H im Exon 28 des FBN1-Gen geerbt. Dies bedingt den Austausch der Aminosäure Arginin gegen die Aminosäure Histidin. Diese „missense“ Mutation ist ebenfalls als krankheitsverursachend bekannt.

Beim nächsten Patienten, einem Jungen im Alter von acht Jahren, wurde ein Basenaustausch im Exon 54 diagnostiziert, an Position 6700 wurde die Base Guanin durch Adenin ausgetauscht, was zum Ersatz der Aminosäure Valin durch Methionin führte. Bei diesem Patienten ist nicht geklärt, ob die Mutation vom Vater mit marfanoidem Habitus ererbt wurde, da dieser für eine klinische Beurteilung und eine genetische Untersuchung nicht ausfindig zu machen war.

Im Falle des 5-jährigen Patienten, bei dem die molekulargenetische Diagnostik im Exon 23 die Mutation N9223S ergeben hatte, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch nur Teilsymptome des Marfan-Syndroms nachweisbar. Der Basenaustausch führt zum Ersatz der Aminosäure Asparagin durch die Aminosäure Serin. Die gleiche Mutation war bei der Mutter des Jungen gefunden worden.

Bei einem weiteren Patienten wurde die Diagnose Marfan-Syndrom bereits im ersten Lebensjahr gestellt, bei seiner Mutter war in Exon 27 des FBN1-Gens die Mutation

T3545C ermittelt worden. Diese führt durch Austausch der Base Thymin gegen Cytosin an Position 3545 der publizierten cDNA zum Ersatz der Aminosäure Cystein durch Arginin auf Proteinebene. Da diese Mutation in einer funktionell wichtigen Domäne des Proteins liegt, ist davon auszugehen, dass diese Veränderung im ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung steht. Die Mutter war nach der Geburt des Sohnes an einem rupturierten Aortenaneurysma verstorben.

Die molekulargenetische Untersuchung erbrachte bei einer 11-jährigen Patientin den Nachweis eines Basenaustausches von Guanin nach Adenin an Position 6558 im Exon 52 der publizierten cDNA. Dies führt zum Austausch der Aminosäure Cystein gegen Tyrosin. Diese Veränderung ist eine „missense“ Mutation, sie ist in der Datenbank aufgeführt und wurde bereits bei einem weiteren Patienten mit Marfan-Syndrom gefunden.

Die Mutation einer 16-jährigen Patientin mit typischem marfanoidem Phänotyp, die auch bei ihrer klinisch weniger auffälligen Mutter gefunden wurde, ist auch in der frei im Internet zugänglichen umd.neckar-Datenbank verzeichnet. Es handelt sich hierbei um eine Nonsense Mutation im Exon 39, das Cystein an Position 4930 wurde durch Thymidin ersetzt, was zur Entstehung eines Stop-Codons führte. In der Neckar-Datenbank wird diese Mutation bei einem australischen Patienten beschrieben, bei dem sie ein klassisches Marfan-Syndrom mit Beteiligung von Skelett, Auge, Herz und Lunge hervorrief. Bei der jungen Jenaer Patientin war ebenfalls die Beteiligung des Skelettsystems und des Herzens auffällig, eine Beteiligung der Lunge konnte nicht nachgewiesen werden, wobei auf ein Röntgen-Thorax Bild verzichtet wurde. Der Augenarzt fand ebenfalls keine marfantypischen Merkmale.

Im genetischen Material einer zum Zeitpunkt der Untersuchung 11-jährigen Patientin wurde im Exon 19 die Deletion eines Basenpaares festgestellt, die eine „nonsense“ Mutation hervorruft. Die Deletion der Base Adenin an Position 2514 der publizierten cDNA ruft eine Verschiebung des translationalen Leserasters hervor und gilt somit als krankheitsverursachend.

Die molekulargenetische Untersuchung bei zwei 7 und 5 Jahre alten Schwestern deckte eine intronische Mutation im Intron 33 auf. An Position 33 wurde Guanin durch Cystein ersetzt. Da sich diese Mutation an der Spleißakzeptorstelle befindet, ist somit eine funktionell wichtige Region betroffen, was die klinischen Zeichen erklärt.

Im Falle einer 5-jährigen Patientin, die klinisch zunächst mit einer Ektopia lentis auffiel, wurde die Mutation c.6119C>T festgestellt. Sie betrifft das Exon 49 des FBN1-Gens. Durch den Basenaustausch von Thymin anstelle von Cystein an der Position 6119 wird die Aminosäure Phenylalanin anstelle von Cystein in Position 2040 des Proteins eingebaut. Die Mutation hat eine Veränderung eines konservierten cbEGF Motivs zur Folge, daher ist davon auszugehen, dass diese „missense“ Mutation krankheitsverursachend ist. In der Familie der Patientin waren keine Auffälligkeiten in Hinblick auf das Marfan-Syndrom beobachtet worden.

Bei einer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 4-jährigen Patientin ergab die Sequenzierung des FBN1-Gens im Exon 29 eine „nonsense“ Mutation. An Position 3612 fand eine Deletion der Base Guanin statt, die zur Verschiebung des translationalen Leserasters und damit zum vorzeitigen Abbruch der Proteinbiosynthese führt.

Es wurden insgesamt also drei unterschiedliche „nonsense“-Mutationen gefunden, zwei wurden durch eine Deletion bewirkt, in einem Fall bewirkte ein Basenaustausch die Entstehung eines Stop-Codons und damit einen Abbruch der Proteinbiosynthese. Desweiteren wurden drei unterschiedliche intronische Mutationen gefunden (zwei bei einem Patienten, eine weitere bei zwei Schwestern), alle drei waren Insertionen. Außerdem wurden acht Basenaustausche festgestellt, die zu einer Verschiebung des Leserasters oder genregulatorischen Veränderung führen können.

5.7. Die Jenaer Patienten mit unklarer Mutation im FBN1-Gen

Bei vier Patienten, die sich in der genetischen Sprechstunde vorstellten, konnte ein Marfan-Syndrom bis zum Abschluss dieser Arbeit noch nicht eindeutig ausgeschlossen oder bestätigt werden. Die oben angeführte Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass bei diesen Patienten die Erkrankung vorliegt ist eher von theoretischem Interesse, es ergab sich anhand der ermittelten Regressionskoeffizienten für Patient 1 eine Wahrscheinlichkeit von 0,325, für Patient 2 und Patientin 4 jeweils die Wahrscheinlichkeit von 0,255 und für Patientin 3 die Wahrscheinlichkeit von 0,148. Wenn man den Trennwert von 0,5 annimmt, so erscheint für alle vier Patienten die Diagnose eher unwahrscheinlich.

Eine Patientin, die bei der Erstvorstellung 14 Jahre alt war, fiel durch ein verändertes Verhältnis von Ober- zu Unterlänge, eine Arachnodaktylie mit positivem Murdoch- und Steinbergzeichen, eine behandlungsbedürftige Skoliose (Korsettbehandlung), eine Trichterbrust (Bruder und Vater zeigen ebenfalls eine Trichterbrust) und einen gotischen Gaumen auf. Der Marfan-Index lag mit 8,9 etwas oberhalb der Norm. Bei der genetischen Untersuchung wurde im Intron 25 eine Deletion der Position 56 bis 61 gefunden, deren Bedeutung noch nicht endgültig geklärt ist. Da die Patientin sich nicht wieder in der Sprechstunde vorstellte und die Familie brieflich und telefonisch nicht mehr zu erreichen war, konnten die klinischen Untersuchungen nicht vervollständigt werden. Letztenendes bleibt aufgrund der fehlenden klinischen Verlaufsbeobachtung und der fehlenden Elternuntersuchung unklar, ob die Diagnose Marfan-Syndrom auf diese Patientin zutrifft.

Ein weiterer 14-jähriger Patient wies skelettale Merkmale des Marfan-Syndroms auf (Trichterbrust, Kyphoskoliose, Hochwuchs, Überlänge der Extremitäten, einen hohen schmalen Gaumen, Muskelatrophie, Arachnodaktylie mit positiven Marfanzeichen, Pes planus), am Gefäßsystem fanden sich keine Auffälligkeiten, der Marfan-Index war mit 8,4 grenzwertig. Die augenärztliche Untersuchung stand noch aus, bei diesem Patienten wurden im FBN1-Gen drei nicht klassifizierte Varianten gefunden, die aber nach

Auskunft des molekulargenetischen Labors mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch nicht bedeutend sind.

Abschließend lässt sich sagen, dass vor allem aufgrund der fehlenden Herzbeteiligung ein Marfan-Syndrom wohl eher unwahrscheinlich ist, eventuell liegt eine Erkrankung des Bindegewebes vor, sodass differentialdiagnostisch das Vorliegen eines Ehlers-Danlos-Syndroms diskutiert werden kann. Dennoch sollten Patienten wie dieser sicherheitshalber in Abständen echokardiographisch kontrolliert werden.

Bei einer weiteren Patientin ist vor allem der relativ lange Beobachtungszeitraum interessant. Sie stellte sich im Alter von 16 Jahren erstmals zum Ausschluss einer generalisierten Bindegewebserkrankung in der genetischen Sprechstunde vor, nachdem eine zunächst rasch progrediente Skoliose aufgefallen war. Im Rahmen der Diagnostik fand sich ein röntgenologisch erhöhter Marfan-Index, sodass ein Marfan-Syndrom differentialdiagnostisch diskutiert worden war. Desweiteren fielen eine Retrognathie, eine Myopie, überbewegliche Gelenke und eine erniedrigte Knochendichte auf. Im Alter von 23 Jahren stellte sich die junge Frau nochmals zur Nachuntersuchung vor, die Skoliose war nach Korsettbehandlung nur noch geringgradig ausgeprägt, Auffälligkeiten an Herz- und Gefäßsystem bestanden nicht. Die molekulargenetische Untersuchung der Patientin erbrachte im Intron 15 des FBN1-Gens den Nachweis des Basenaustausches c.1961+76G>A. Diese Mutation ist nicht in den Mutationsdatenbanken enthalten, ein Zusammenhang mit Skelett- und Bindegewebsveränderungen ist anhand des aktuellen Kenntnisstandes nicht nachgewiesen, somit kann ein Marfan-Syndrom mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bemerkenswert ist, dass der vermeintlich marfanoide Habitus der Patientin im Laufe des Wachstums weniger auffällig wurde und somit eine Abgrenzung zur Entwicklung beim „echten“ Marfan-Syndrom möglich ist.

Ein weiterer Patient stellte sich im Alter von 17 Jahren erstmalig vor, er wurde aus dem Schlafmedizinischen Zentrum der Kinderklinik Apolda wegen seines marfanoiden Habitus überwiesen. Bei diesem Jungen lagen folgende Zeichen vor: Thoraxdysplasie mit ausgesprochen flachem Thorax, geringe Skoliose im Bereich des BWS/LWS-

Übergangs, grenzwertig positives Murdoch- und Steinbergzeichen, Armspannweite>Körperlänge. Der flache Thorax und die geringe Skoliose könnten allenfalls als Nebenkriterien des Organsystems Skelett gewertet werden. Inwieweit die Handzeichen als Hauptkriterien evaluiert werden sollten, ist fraglich, so verbleibt lediglich die Armspanne als Hauptkriterium. Veränderungen am Herz- und Gefäßsystem lagen nicht vor, eine Duraektasie konnte ausgeschlossen werden, ebenso ergab die Vorstellung beim Augenarzt einen unauffälligen Befund. Die Körperlänge lag bei 1,93m (oberhalb der 97. Perzentile), weiterhin imponierte eine Oligodontie. Eine Homocystinurie wurde nicht nachgewiesen. Bei diesem Patienten wurden zwei intronische, klinisch nicht klassifizierte Varianten gefunden. In Intron 40 c.5066-13insT, im Intron 43 c.5423-30del13, auch wenn diese Veränderungen bei Marfanpatienten bisher nicht gefunden wurden, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass infolge dieser Veränderungen genregulatorische Störungen resultieren, in deren Folge sich klinisch Stigmata des Marfan-Syndroms manifestieren können. Bei Abschluss der Datenerhebung lagen von diesem Patienten noch nicht alle klinischen Befunde vor, die Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse lässt bei diesem Patienten ein Marfan-Syndrom vermuten.

Eine klinische und genetische Untersuchung der Eltern des Jungen würde in diesem Fall weiterhelfen. Wenn ein Elternteil Stigmata des Marfan-Syndroms trägt und die gleichen Mutationen hat, könnte das die Diagnose beweisen. Sollte bei den Eltern keine Mutation gefunden werden, wäre eine Neumutation zu diskutieren. Desweiteren könnten der weitere klinische Verlauf unter regelmäßigen echokardiographischen Kontrollen Klarheit bringen.

Gerade für die diagnostische Einstufung dieser und ähnlicher Patienten ist es wichtig, dass in die bestehenden Datenbanken auch alle neu entdeckten intronischen Mutationen aufgenommen werden, um in Zukunft die Entscheidung zwischen klinisch unbedeutender Variation und krankheitsverursachender Mutation zu erleichtern.

Durch das sich ständig erweiternde Wissen auf diesem Gebiet ist es möglich, dass Patienten aus dieser Gruppe, deren Diagnose heute noch unklar ist, in einiger Zeit der Gruppe „Marfan-Syndrom“ zugeordnet werden müssen. Es bleibt zu diskutieren, ob in

solchen Fällen eine Hautbiopsie mit einer Untersuchung der Fibroblasten neue Erkenntnisse erbringen könnte.

In jedem Falle sollten Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Bindegewebs-erkrankung besteht, in kardiologischer Betreuung verbleiben, um eine Herzbeteiligung frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig medikamentös und erforderlichenfalls operativ zu behandeln. Dadurch könnten die nach wie vor vorkommenden plötzlichen Todesfälle durch nicht erkannte, rupturierte Aortenaneurysmen mit nicht mehr beherrschbarer Blutung verhindert werden.

5.8. Mögliche Genotyp-Phänotyp-Relationen

Die bis heute charakterisierten ca. 500 Mutationen sind über das gesamte FBN1-Gen verteilt. Über die Art der Mutationen geben Biggin et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2004 „Detection of thirty novel FBN1 Mutations with Marfan-Syndrome or a related fibrillinopathy“ folgendes an : bei der Untersuchung von 57 Patienten, die Zeichen des Marfan-Syndroms aufwiesen und zu 49% die klinischen Kriterien der Genter Nosologie erfüllten, wurden bei 93% Patienten Mutationen im FBN1-Gen gefunden. Diese Ergebnisse lassen sich nur bedingt mit den Jenaer Befunden vergleichen, da in Jena nur Patienten aus der pädiatrischen Altersgruppe untersucht wurden und nur Patienten, bei denen eine wahrscheinlich krankheitsverursachende Mutation im FBN1-Gen gefunden wurde, in die Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“ eingeschlossen wurden. Bei Biggin fanden sich vier Fälle von neonatalem Marfan-Syndrom, diese Patienten wurden in die Jenaer Studie nicht aufgenommen, zumal keine Berichte über klinische Fälle vorlagen. Es wird angenommen, dass die Mutationen beim neonatalen Marfan-Syndrom immer in den Exons 24-32 auftreten, allerdings wird auch über Patienten mit klassischem und atypisch schwerem Marfan-Syndrom berichtet, die Mutationen in dieser Region haben (Robbin et al., 2002). Von den 16 Jenaer Patienten hatte einer eine Mutation im Exon 32, ein Geschwisterpaar im Exon 28, ein Junge in Exon 27, und ein Mädchen im Exon 29. Dies belegt die These, dass auch beim klassischen Marfan-Syndrom Mutationen in diesem Bereich auftreten können.

Unter den Patienten, bei denen in der Arbeit von Biggin et al. eine Mutation gefunden wurden, die klinischen Zeichen aber nicht eindeutig waren, befanden sich besonders viele in der pädiatrischen Altersgruppe. Dies rechtfertigt die kontinuierliche klinische Beobachtung von Kindern und Jugendlichen mit unklarem Phänotyp als auch die molekulargenetische Untersuchung, sofern möglich.

Die in der Studie von Biggin et al. festgestellten Mutationen waren zu 78% Substitutionen und verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Bereiche des Gens: 55% lagen in der Domäne des Calcium-bindenden EGF-Faktors, 10% in der Domäne des nicht-calcium-bindenden EGF-Faktors, 14% in der LTP-Domäne und 16% in intronischen Abschnitten. Bei den Jenaer Patienten lag in 50% der gefundenen 14 Mutationen ein Basenaustausch vor. Es ergab sich, dass Patienten mit einer identifizierten FBN1-Mutation doppelt so häufig von kardiovaskulären Symptomen betroffen waren und viermal häufiger an einer Ektopia lentis litten, als solche ohne nachweisbare Mutation.

Diese Relationen zwischen Genotyp und Phänotyp sollen mit den Ergebnissen der Mutationsanalysen von Jenaer Patienten verglichen werden. Unter den 14 unterschiedlichen Mutationen, die bei den Jenaer Patienten gefunden wurden, fanden sich wie bereits erwähnt drei Mutationen, die zur Entstehung eines Stop-Codons führten. Diese Patienten hatten klinisch eher eine besonders ausgeprägte Form des Marfan-Syndroms, anders als in der Literatur berichtet wird (Biggin et al., 2004). Auch die drei Patienten mit einer intronischen Mutation unterschieden sich klinisch nicht von den restlichen, bei zwei Schwestern lag die Mutation in der Spleißakzeptorstelle, also in einer funktionell wichtigen Region.

Insgesamt lässt sich sagen, dass um eindeutige Geno-Phänotyp-Relationen zu ermitteln, wohl größere Patientenzahlen notwendig sind. Außerdem ist die pädiatrische Altersgruppe nur bedingt für solche Ansätze geeignet, da sich einige Merkmale im Laufe des Lebens erst ausprägen können. Bei der einzigen Jenaer Patientin mit einer Ektopia lentis lag eine Mutation vor, die zum Einbau der Aminosäure Phenylalanin anstelle von Cystein an dieser Position führte. Dies betraf ein konserviertes calciumbindendes EGF-Motiv. Dieser Befund deckt sich mit der Erkenntnis, dass die Prävalenz von Patienten mit Ektopia lentis unter Patienten mit einer Mutation in Cystein betreffenden Bereichen höher ist (relatives Risiko 1,6) (Biggin et al., 2004).

Außerdem wurde von Dietz et al. bereits 2001 berichtet, dass vor allem das Cystein betreffende Mutationen in Bereichen, die für den calciumbindenden EGF-Faktor kodieren, für das Marfan-Syndrom relevant sind. Je nach Position der Mutation resultieren also unterschiedliche Funktionsstörungen, die das weite phänotypische Spektrum der Marfanpatienten erklären, außerdem lässt sich schlussfolgern, dass Fibrillinmutationen auch dem Marfan-Syndrom verwandte Erkrankungen hervorrufen können. In der Zukunft könnte weiterhin ein zweites Fibrillingen auf Chromosom 5q besonders in Bezug auf die Skoliose an Interesse gewinnen (Raghunath et al., 1998), wie Kopplungsanalysen zeigten.

5.9. Vergleich von Berliner und Genter Nosologie

Wie bereits erwähnt, sind einige Autoren (Knirsch et.al, 2003) der Meinung, der älteren Berliner Nosologie sollte bei der Diagnosestellung des Marfan-Syndroms im Kindes- und Jugendalter der Vorzug gegenüber der Genter Nosologie gegeben werden, da die Berliner Nosologie eine sensitivere Erfassung der Patienten im Kindesalter erlaubt. Im Folgenden sollen die Unterschiede zwischen den beiden Nosologien im Hinblick auf das Jenaer Patientengut näher betrachtet werden.

In der Berliner Nosologie von 1986 werden für Betroffene mit positiver Familienanamnese für das Marfan-Syndrom andere diagnostische Kriterien zugrunde gelegt als für Patienten ohne betroffene Familienmitglieder. So müssen bei Patienten mit negativer Familienanamnese mindestens ein Skelett- und zwei andere Merkmale erfüllt sein, davon muss ein Merkmal einem Hauptkriterium entsprechen. Bei einer positiven Familienanamnese müssen außer dem Skelettsystem zwei andere Systeme betroffen sein. Ein Hauptkriterium wird nicht gefordert, daher wurde der Berliner Nosologie vorgeworfen, Angehörige von Marfan-Patienten häufig als falsch positiv einzuschätzen, wenn ein gewisser marfanoider, familiärer Phänotyp gegeben ist. Die Neuerung in der Genter Nosologie liegt in ihrer höheren Spezifität, es wurde die Molekulargenetik als eigenständiges Hauptkriterium sowie die Duraektasie als neues Merkmal eingeführt. Diese Veränderung ist sicherlich der technischen Weiter-

entwicklung geschuldet, da heute die Diagnostik einer Duraektasie durch das an vielen Orten vorhandene MRT vereinfacht wurde. Die Genter Nosologie bedeutet eine Verschärfung der diagnostischen Kriterien, da zur Diagnosestellung drei Organsysteme betroffen sein müssen, davon zwei Hauptkriterien. Eine weitere Neuerung bezieht sich auf die Merkmale des Organsystems Skelett. Damit das Skelett als Hauptkriterium zählt, müssen mindestens vier Merkmale aus diesem Organsystem vorliegen: z.B. Skoliose > 20°, operationspflichtige Trichterbrust, positive Handzeichen und veränderte Verhältnisse „Oberlänge zu Unterlänge“ oder „Armspanne zu Körperlänge“. Damit das Organsystem Skelett als betroffen zählt, müssen entweder zwei Haupt- oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien vorliegen. Diese Festlegungen sind für den klinischen Alltag relativ kompliziert, decken sich aber mit der Erkenntnis dieser Arbeit, dass erst die Summe vieler Auffälligkeiten die Diagnose der Bindegewbserkrankung Marfan-Syndrom nahe legt.

Neben dieser Verschärfung der diagnostischen Kriterien liefert die Genter Nosologie auch eine Beschreibung von Bindegewebskrankheiten wie zum Beispiel den MASS - Phänotyp (**M**yopie, **M**itralklappenprolaps, milde **A**ortendilatation, **S**triae und skelettale Auffälligkeiten), und die congenital contractural arachnodaktyly (Beals-Hecht-Syndrom). Somit werden Differentialdiagnosen zum Marfan-Syndrom angeboten, die allerdings bei keinem der Jenaer Patienten gestellt wurden. Einige weitere Kriterien waren in der Berliner Nosologie eingeschlossen, wie z.B. kongenitale Beugekontrakturen, die eher für das Beals-Hecht-Syndrom sprechen. Allerdings war in der Berliner Nosologie auch das Merkmal Gelenküberbeweglichkeit, Arrhythmien, das Vorliegen einer Endokarditis, eine erweiterte Cisterna magna bzw. eine Meningocele eingeschlossen, die bei den Jenaer Patienten teilweise vorlagen. Eine Retinaablösung, die ebenfalls in der Berliner Nosologie als Merkmal aufgezählt wird, lag in Jena bei keinem Patienten vor. Diesem Merkmal soll wohl die vergrößerte Bulbuslänge als Folge des instabilen Bindegewebes entsprechen. In der Berliner Nosologie werden auch Lernschwierigkeiten bzw. eine Hyperaktivität als Auffälligkeiten in Zusammenhang mit dem Marfan-Syndrom genannt, die Diagnose ADHS wurde bei zwei Brüdern aus der Jenaer Betreuung gestellt. Der Risikofaktor „höheres Alter des Vater“ wurde in der Berliner Konferenz diskutiert, in späteren Arbeiten aber nicht mehr aufgegriffen.

Wie von Rose et al. in der Arbeit „A comparison of the Berlin and Gent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan-Syndrome“ im Jahre 2000 ausgeführt, bestätigen auch die Jenaer Ergebnisse die Bedeutung der Diagnostik der Duraektasie durch das MRT. Rose gibt an, dass bei 23% der 73 untersuchten Patienten die Duraektasie als Hauptkriterium die Diagnose sicherte, weiterhin betont er, dass 19% der nach der Berliner Nosologie diagnostizierten Patienten die Kriterien der Genter Nosologie nicht erfüllten. Daher bleibt die Schlussfolgerung, dass auch bei Nichterfüllung der geforderten Kriterien besonders im Kindesalter die Weiterbeobachtung über längere Zeit zu empfehlen ist (vgl. auch Yetman et.al., 2003).

In dieser Hinsicht bietet die vorliegende Arbeit eine neue Diskussionsgrundlage, da die Patienten der Gruppe „Marfan-Syndrom“ zwar aufgrund ihres Alters teilweise nicht genug klinische Merkmale zur Erfüllung der Genter Nosologie aufwiesen, durch die Dura-MRT Untersuchung und vor allem durch den Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen die Diagnose aber eindeutig gesichert werden konnte.

5.10. Möglichkeiten der medikamentösen Therapie der Herz-Gefäßkomplikationen

90% aller vom Marfan-Syndrom betroffenen Patienten weisen eine oder mehrere kardiovaskuläre Manifestationen auf. Bis zum 2. Lebensjahrzehnt liegt der Prozentsatz der kardiovaskulären Abnormitäten bereits bei über 50%. (Kaemerer, 2004).

Nach einer Datenanalyse aus dem Jahr 1998 kommt es beim klassischen Marfan-Syndrom zu einer Aortendilatation mit der Gefahr der Dissektion in 76%, zur Aortenklappeninsuffizienz in 26%, zum Mitralsegelprolaps in 62% und zur Mitralklappeninsuffizienz in 29% der Fälle (Kodolitsch et al.). Ein Trikuspidalprolaps wird in 20% beschrieben, bei Kindern in bis zu 60%. (Kaemerer). Auch die Häufigkeit angeborener Herzfehler (Atrium-Septum-Defekt, persistierender Ductus arteriosus, Fallot IV, bicuspidale Aortenklappe) gilt als erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Aneurysmen außerhalb der Aorta, z.B. zerebral oder der A.iliaca communis werden selten beschrieben.

Der größte Nutzen einer Beta-Blocker-Therapie ist bei Patienten im Kindesalter mit nachgewiesenem Marfan-Syndrom und geringer Aortendilatation zu erwarten (Reed, Alpert, 1992). Die Nebenwirkungen bestehen neben der Hypotonie in bradykarden Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Folgendes Dosierungsschema der Johns-Hopkins-Klinik versucht diese Nebenwirkungen zu minimieren: zunächst werden 0,5 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht Atenolol oder Propranolol verabreicht, eine Steigerung erfolgt beim Propranolol in 20-40 mg Schritten, beim Atenolol um jeweils 12,5-25mg. Das Ziel ist eine Dosierung, bei der nach mittelgradiger Anstrengung die Pulsfrequenz unter 110 Schlägen pro Minute bleibt. Bei Erwachsenen ist die Indikation bei Unverträglichkeit oder subjektiver Einschränkung der Lebensqualität zu relativieren. Allgemein sollen nach operativen Eingriffen an der Aorta Beta-Blocker gegeben werden. (Kodolitsch et al., 1998). Die Gabe von Kalziumantagonisten wie Verapamil ist als Ausweichmedikation denkbar, auch wenn die Wirksamkeit nicht belegt ist (Alpert et al., 1998). Als Kontraindikationen für eine Beta-Blocker-Therapie gelten obstruktive Atemwegserkrankungen, ausgeprägte Bradykardie, Hypotonie, schwere Herzinsuffizienz oder ein AV-Block 2. oder 3. Grades, diese sind vor allem bei Kindern mit asthmatischen Beschwerden und bei Säuglingen mit Verdacht auf neonatales Marfan-Syndrom zu berücksichtigen.

Die Untersuchung von Lopez et. al. aus dem Jahr 2005 hat zum Ziel, die Häufigkeit der kardiovaskulären Mitbeteiligung bei Kindern mit Marfan-Syndrom sowie ihre Entwicklung über die Zeit mittels echokardiographischer Beurteilung einzuschätzen und die Effizienz der Behandlung mit Beta-Blockern bei diesen Kindern zu bewerten. 21 Patienten, 13 Jungen und 8 Mädchen wurden in die Studie einbezogen, das Durchschnittsalter lag bei 10 Jahren (9 Monate bis 16 Jahre). Eine Anuloektasie wurde echokardiographisch bei 76% der Kinder festgestellt, ein Patient musste sich einer OP nach der Methode von Bentall und de Bono mit Aortenklappenersatz und Ersatz der aufsteigenden Aorta unterziehen, die er gut tolerierte. Vier weiteren Patienten mit schwerer Anuloektasie stand eine OP zum Zeitpunkt der Studie noch bevor, die Inzidenz des Mitralklappenprolaps lag in dieser Studie nur bei 52,4%. Die Patienten, die an der Studie teilnahmen, erhielten zum großen Teil Atenolol, um den Puls möglichst auf ca. 60 Schläge pro Minute zu senken. Ein kleines Kind erhielt Propranolol, ein Kind mit Asthma bronchiale wurde nicht mit einem Beta-Blocker behandelt. Unter dieser

Therapie lag die jährliche Zunahme der Anuloektasie durchschnittlich bei 1,4mm. Alle Studienteilnehmer waren asymptomatisch bezüglich ihrer kardiovaskulären Erkrankung und vertrugen die Medikation gut. Auffällig ist, dass die Inzidenz der Anuloektasie in dieser Studie sehr viel höher lag als in der Jenaer Patientenpopulation. Dies mag daran liegen, dass die Untersuchung wohl an einer kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik von Sao Paulo durchgeführt wurde und somit sicherlich Kinder mit Herzbeteiligung bei Marfan-Syndrom dorthin überwiesen wurden. Von den 16 Jenaer Patienten mit gesichertem Marfan-Syndrom erhielten sechs eine Dauermedikation mit einem Beta-Blocker, ein Mädchen erhielt Atenolol, eins Bisoprolol, die übrigen Metoprolol, ein Junge war nicht compliant und setzte die Medikation selbst wieder ab, da er sich müde fühlte. Regelmäßige Blutdruckkontrollen wurden von einem Mädchen zu Hause durchgeführt, die wegen einer Glomerulonephritis zusätzlich täglich 7,5 mg Ramipril einnahm. Es wurden Werte von um die 120/80 gemessen, die maximalen Blutdruckwerte lagen bei 140/80.

Es bleibt zu bedenken, ob Beta-Blocker in Zukunft auch schon bei jüngeren Kindern präventiv eingesetzt werden sollten. Interessante neue Aspekte wirft allerdings die Arbeit von Yetman et al. aus dem Jahre 2005 auf, im Rahmen einer Studie wurde die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Enalapril mit der von Propanolol bzw. Atenolol auf die Zunahme des Durchmessers der Aortenwurzel verglichen. Bei den Patienten, die Enalapril eingenommen hatten zeigte sich eine signifikant geringere Aufweitung der Aortenwurzel, sowie weniger klinische Endpunkte im follow-up. Diese neue Entwicklung könnte zu einem Wandel der bisherigen Therapieregime bei Kindern und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom führen und ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptorblocker zu mehr als einer Ausweichmedikation werden lassen.

5.11. Abgrenzung zu den Differentialdiagnosen Ehlers-Danlos-Syndrom und Homozystinurie

Bei allen Patienten die sich in der genetischen Sprechstunde vorstellten wurde der Homocystein-Spiegel im Blut untersucht, es fanden sich bei keinem Patienten erhöhte oder kontrollbedürftige Werte. Außerdem zeigte keiner der Patienten Auffälligkeiten

der Haut im Sinne von einer Überdehnbarkeit oder zigarettenpapierartigen Narben, auch die intellektuelle Entwicklung insbesondere der Patienten aus der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“ wurde als durchschnittlich beurteilt. Auch in der Vergleichsgruppe lagen keine Stigmata vor, für diese Patienten ist die Diagnose marfanoider Habitus bei Ausschluss einer Mutation im FBN1-Gen am zutreffendsten. Das Vorliegen anderer genetischer Erkrankungen des Bindegewebes kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

5.12. Schlussfolgerungen für die zukünftige Betreuung und Behandlung von Kindern- und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom

5.12.1. Bedeutung der „neuen“ klinischen Merkmale: Geburtslänge und Fußform

Bei der retrospektiven Auswertung der klinischen Daten der Jenaer Patienten hat sich die Größe der Kinder bei der Geburt als aussagekräftiges Merkmal erwiesen. Die durchschnittliche Geburtslänge von 54,4 cm in der Gruppe der gesicherten Marfan-Patienten und 52,3 cm in der Gruppe der „Verdachtspatienten“ liegt über der durchschnittlichen Geburtslänge von 50 cm bei Neugeborenen in Deutschland. Sicherlich ist die Jenaer Patientengruppe zu klein, um allgemeingültige Aussagen zu treffen. Das Merkmal Geburtslänge bei reifgeborenen Kindern bei denen später ein Marfan-Syndrom diagnostiziert wird, sollte in größeren, multizentrischen Studien näher betrachtet werden, interessant wäre hierbei auch der Unterschied zu den seltenen Fällen des neonatalen Marfan-Syndroms, bei dem die außergewöhnliche Körpergröße zusammen mit anderen Auffälligkeiten meist bald zur Diagnose führt.

Bezüglich des Merkmals „lange, schmale Füße“ ist zu sagen, dass es ebenso Hinweise für die Diagnosestellung geben kann, zumal eine neue US-amerikanische Arbeit zeigt, dass ein radiologisch bestimmter Metatarsal-Index die gleiche, wenn nicht sogar eine höhere diagnostische Sensitivität hat (Pradhan et al., 2005). Außerdem sollte der Betreuung der jungen Patienten durch einen Orthopäden große Bedeutung geschenkt werden, da immerhin rund 25% der Marfanpatienten unter einem Pes planovalgus leiden (Lindsey et al., 1998).

5.12.2. Bedeutung der radiologischen Merkmale: Marfan-Index, Knochenalter, Abdomen-Sonographie, Knochendichte und Duraektasie

Eine radiologische Diagnostik bezüglich der Knochendichte und des Knochenalters ist bei Patienten mit Marfan-Syndrom und bei Verdachtspatienten für die Diagnosestellung eher nicht relevant. Allerdings können die beiden Merkmale im Rahmen der Diagnostik und Behandlung eines Hochwuchses wichtig werden. Bezüglich des Marfan-Index zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,1$). Auch wenn über den Marfan-Index als diagnostisches Merkmal in der Literatur unterschiedliche Meinungen bestehen, so ist seine Bestimmung auch in der Zukunft anzuraten. In Kombination mit den klinischen Kriterien kann er ein wertvolles diagnostisches Mittel sein bei einer geringen Belastung des Patienten durch ein Hand-Röntgenbild. Auch dieses Merkmal muss in größeren Studien bezüglich seiner Abhängigkeit vom Alter und Wachstumsverlauf des Kindes noch näher untersucht werden. Eine Abdomen-Sonographie mit Doppler-Untersuchung der abdominellen Gefäße ist als diagnostisches Mittel beim Marfan-Syndrom bisher wenig diskutiert worden. Da sich aber bei (55%) der untersuchten Marfanpatienten Gefäßveränderungen im Sinne von Schlingelungen zeigten, während bei den untersuchten Verdachtspatienten keine Auffälligkeiten gefunden wurden, stellt diese Untersuchung einen wichtigen Baustein in der Diagnosefindung dar. Besonders die Beurteilung der abdominellen Aorta ist wichtig, um Dilatationen frühzeitig zu erkennen, außerdem ist die Untersuchung für den Patienten wenig belastend und gleichzeitig können Veränderungen an den Organen ausgeschlossen werden. Es existieren in der Literatur wenig Berichte über Auffälligkeiten abdomineller Gefäße, dieses Thema könnte noch weiter betrachtet werden. Die Untersuchung auf eine durale Ektasie mittels einem Dura-MRT ist sicherlich eine Methode, die nicht überall und bei jedem Patienten im Kindesalter durchgeführt werden kann. Dennoch bot sie bei den Jenaer Patienten interessante Ergebnisse: bei zwei der 9 untersuchten Marfanpatienten lag eine durale Ektasie mit einem DSI $>3,5$ vor, bei einer der Patientinnen fand sich eine Sakrozele. Entgegen der Beobachtungen von Ahn et al. war die durale Ektasie bei den Jenaer Patienten nicht mit Rückenschmerzen assoziiert, einige der Patienten ohne durale

Auffälligkeiten beklagten Rückenschmerzen aufgrund orthopädischer Probleme. In einer Untersuchung von Fattori et al. wurde eine durale Ektasie bei 92% von 12 Patienten unter 18 Jahren gefunden. Diese Prävalenz liegt weit über der in Jena ermittelten (22%), größere Patientenzahlen sind notwendig, um in diesem Punkt Klarheit zu schaffen. Da die durale Ektasie ein Merkmal ist, dessen Ausprägung sich mit dem Lebensalter tendentiell verstärkt, ist die Beurteilung bei sehr jungen Patienten mit einem klinisch und genetisch gesichertem Marfan-Syndrom eventuell nicht notwendig und könnte in einem Alter, in dem der Patient besser mit den Untersuchungsbedingungen kooperiert, nachgeholt werden. Ein MR-Angio wurde bei sechs Patienten durchgeführt, entweder um auffällige echokardiographische Befunde näher zu evaluieren oder weil aufgrund anatomischer Gegebenheiten (Trichterbrust) die Aussagekraft des Echos gemindert war. Bei vier Patienten fanden sich Auffälligkeiten: zweimal eine geringgradige Aufweitung im Bereich des Aortenbogens und zweimal im Bereich des Sinus valsalvae. Diese Untersuchungsmethode sollten weiterhin selektiv bei allen Patienten eingesetzt werden, bei denen das Echo allein keine genaue Beurteilung erlaubt.

5.12.3. Unterschiede von Berliner und Genter Nosologie bei der Diagnosestellung

Die Diagnosestellung orientiert sich heute meist an der neueren Genter Nosologie, da aber einige Merkmale sich im Laufe des Lebens erst manifestieren oder vorhandene Auffälligkeiten sich verstärken, ist es wichtig, auch Verdachtspatienten, die im Kindesalter die Kriterien der Genter Nosologie nicht vollständig erfüllen, weiter regelmäßig klinisch und echokardiographisch zu beobachten.

5.12.4. Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik

Die Jenaer Arbeit zeigt, dass durch die molekulargenetische Diagnostik und die Identifizierung der krankheitsverursachenden Mutation im FBN1-Gen häufig das Marfan-Syndrom definitiv gesichert werden kann, was für die weitere Betreuung des Patienten von entscheidender Bedeutung ist und auch der Familie des Betroffenen

Klarheit bringt. Außerdem können Geschwister eines betroffenen Kindes, auch wenn sie aufgrund ihres Alters nur milde klinische Auffälligkeiten zeigen, frühzeitig diagnostiziert und adäquat betreut werden. Die molekulargenetische Untersuchung ist daher wenn immer möglich durchzuführen, zumal die Krankenkasse bei entsprechender Indikation die Kosten trägt. Genotyp-Phänotyp-Beziehungen sind heute nur in Bezug auf wenige Merkmal bekannt (Bsp.: Cystein und Linsenektomie). Auch hier sind weitere multizentrische Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig. Da ständig neue krankheitsverursachende Mutationen gefunden werden, ist die zentrale Erfassung aller Mutationen wichtig. So können eventuell auch dem Marfan-Syndrom verwandte Erkrankungen wie das MASS-Syndrom in Zukunft genetisch genauer geklärt werden.

5.12.5. Betreuung der Patienten mit „Mutation im FBN1-Gen“

Bei der Erstvorstellung des Patienten gilt es, eine ausführlichen Anamnese zu erheben, die auch die frühkindliche körperliche und psychomotorische Entwicklung miterfasst, hierzu ist es von Vorteil wenn auch ältere Jugendliche von einem Erziehungsberechtigten begleitet werden. Im Folgenden sollte ein körperlicher Status unter besonderer Berücksichtigung des Skelettsystems, der Herztöne und der marfantypischen Zeichen (Murdoch-Zeichen, Steinberg-Zeichen, Verhältnis Armspanne zu Körperlänge, Verhältnis Ober- zu Unterlänge) erhoben werden. Aufgrund der Vielfalt der Symptome ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit besonders wichtig, der Patient sollte einem Kardiologen, einem Augenarzt und einem Orthopäden vorgestellt werden. Besonders im Kindesalter ist auch die Einbeziehung eines klinischen erfahrenen Genetikers sinnvoll. Neben allgemeinen Laborwerten und der Bestimmung der Blutgruppe ist immer eine Homozystinurie durch die Bestimmung des Serum-Homozystinspiegels auszuschließen. Kieferorthopädische Befunde sollten ebenso in die Diagnosefindung einbezogen werden.

Außerdem gehörte zur umfassenden Erstuntersuchung eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, um Gefäßdilataationen auszuschließen. Ob die Erstellung eines Dura-MRTs notwendig und durchführbar ist, um das Kriterium Duraektasie zu evaluieren, hängt vom Alter und der Compliance des Patienten ab. Bereits vorhandene Thorax-Röntgenbilder können, sofern keine klinische Symptomatik vorliegt, zur Untersuchung

auf apikale Blebs dienen. Auffällig ist, dass die häufig überdurchschnittliche Körpergröße von Marfanpatienten keinen Eingang in die Kriterien findet, dennoch sollten im Kindesalter auch die Wachstumsdaten und das Knochenalter durch einen Endokrinologen eingeschätzt werden. Bei sehr raschen Wachstum oder gehäuften bzw. pathologischen Frakturen gilt es, die Knochendichte zu untersuchen.

Die Kinder und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom sollten kontinuierlich an regionalen Zentren für genetische Erkrankungen oder an Herzzentren betreut werden. Der behandelnde Kinderarzt muss über die Erkrankung informiert sein, ebenso wie alle anderen Mediziner oder Therapeuten, die das Kind behandeln. Weiterhin ist es notwendig, dass die Patienten einen Notfallausweis mit ihrer Blutgruppe erhalten, indem die Erkrankung vermerkt ist. Es ist empfehlenswert, die Patienten und ihre Angehörigen über die Alarmsignale einer Aortendissektion, wie plötzlich auftretende stärkste Schmerzen zwischen den Schulterblättern und Bewusstlosigkeit aufzuklären. Alle Patienten sollten sich mindestens jährlich, bei Problemen häufiger, in der Ambulanz vorstellen, bei dieser Gelegenheit kann ein klinischer Status erhoben und notwendige kardiologische Untersuchungen durchgeführt werden. Sollten der Herz- und Gefäßbefund auffällig sein, ist je nach Empfehlung des Kardiologen eine häufigere Vorstellung notwendig. Wenn für die jungen Patienten die Einnahme von Beta-Blockern notwendig wird, sollten sie über mögliche Nebenwirkungen (zu Beginn der Einnahme eventuell Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und Schwindel) und mögliche physikalische Gegenmaßnahmen (langsames Aufstehen, Wechselduschen) informiert werden, um eine gute Compliance mit der Medikamenteneinnahme zu erreichen.

Je nach seinen Befunden sollte der junge Patient zur Weiter- und Mitbehandlung an bezüglich des Marfan-Syndroms erfahrene Augenärzte, Orthopäden, Endokrinologen und Physiotherapeuten weitergeleitet werden.

In ihrer Arbeit „Identify and manage Marfan-Syndrome in children“ beschreibt Patricia Ryan-Krause die wichtige Aufgabe des Arztes, der den Marfanpatienten im Kindes- und Jugendalter über Jahre betreut und gibt Empfehlungen für den Umgang mit betroffenen Familien. Der betreuende Kinderarzt ist dafür verantwortlich, nicht nur die interdisziplinäre Fürsorge zu koordinieren, sondern auch der Familie den Umgang mit

der Krankheit und ihren Problemen, die sich in Abhängigkeit vom Lebensalter verändern, zu vereinfachen. Bei einer Diagnose im frühen Kindesalter liegt oft eine schwerwiegende Beeinträchtigung des Herz- Kreislaufsystems vor, die Eltern benötigen in ihrer Sorge um das erkrankte Kind weitreichende emotionale Unterstützung.

Besonders hilfreich ist es für die betroffene Familie, wenn sie Hinweise auf Selbsthilfegruppen wie z.B. die MarfanHilfe Dtld e.V. bekommt, wo sie sich mit Anderen über ihre Erfahrungen bezüglich der Krankheit austauschen kann und auch schriftliche Information zu vielen Themen rund ums Marfan-Syndrom in leichtverständlicher Form erhält.

In den frühen Kindheitsjahren sollte das Kind mit Marfan-Syndrom die gleiche Förderung zur Entwicklung seiner mentalen Fähigkeiten erhalten wie jedes andere Kind, eventuell kann Physio- oder Ergotherapie helfen, Rückstände in der sensorischen Entwicklung aufzuholen.

Im Jugendalter können Jugendliche unter psychischer Belastung durch ein gestörtes Selbstbild und Körpergefühl oder unter Ängsten bezüglich der ungewissen Zukunft und teilweise reduzierten Arbeitsmöglichkeiten leiden. Neben den normalen Sorgen des Jugendlichen um sein Aussehen kommen beim Marfanpatienten noch Bedenken wegen der Körpergröße, Thoraxdeformitäten, eventuell dicken Brillengläsern. Die ärztliche Betreuung ist ähnlich der im Kindesalter geartet, das Knochenalter sollte zur Abschätzung der Endgröße ermittelt werden und häufig wird in diesem Alter die Behandlung einer Skoliose dringlich. Desweiteren lassen sich im Gespräch mit Eltern und Kind gegebenenfalls psychische Probleme und Schwierigkeiten in der Schule eruieren, eventuell hilft dem Patienten eine psychologische Betreuung Ängste und Verhaltensauffälligkeiten zu überwinden. Für den heranwachsenden Jugendlichen ist es wichtig, dass er seine Leistungsfähigkeit in Beruf und Sport mit dem behandelnden Arzt besprechen kann. Im Rahmen der Familienplanung gilt es über das 50% Risiko die Erkrankung zu vererben und die körperlichen Risiken für die werdende Mutter aufzuklären. Junge Frauen mit Marfan-Syndrom sollten in der Schwangerschaft grundsätzlich von einem mit Risikoschwangerschaften vertrauten Gynäkologen betreut werden.

Durch die abnorme Bindegewebsstruktur sind Marfanpatienten empfänglicher für Lungenerkrankungen wie das Emphysem und den Pneumothorax, dies macht den

Verzicht auf Rauchen essentiell und sollte den Jugendlichen eindringlich erklärt werden. Für junge Erwachsene wird es wichtig, den passenden Beruf auszuwählen, der je nach körperlicher Konstitution zumindest das Tragen schwerer Lasten ausschließen sollte.

5.12.6. Betreuung der „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“

Wie die vier Jenaer Patienten zeigen, ist gelegentlich sowohl die genetische als auch die klinische Diagnose beim Marfan-Syndrom nicht ganz einfach. Im Zweifelsfalle kann eine Elternuntersuchung bei einem unklaren genetischen Befund für Klärung sorgen. Wenn sich Familienangehörige mit eindeutigen marfantypischen Merkmalen und der gleichen Mutation finden, ist die Diagnose nach der Genter Nosologie beim Indexpatienten gesichert. Zeigen die klinisch unauffälligen Eltern die gleiche Mutation, so handelt es sich vermutlich nur um eine Variation. Dennoch sollten die Verdachtspatienten kardiologisch und orthopädisch je nach klinischem Befund betreut und die klinische Einschätzung bezüglich des Marfan-Syndroms gegebenenfalls im Verlauf wiederholt werden.

5.12.7. Bedeutung der drei wichtigsten diagnostischen Kriterien: Summe der klinischen Merkmale, Alter bei Erstvorstellung, positive Familienanamnese

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass **die Summe der klinischen Merkmale beim Marfan-Syndrom aussagekräftiger ist als ein einzelnes Merkmal** wie z.B. Hochwuchs oder Skoliose, auch wenn dieses Merkmal noch so ausgeprägt ist. Die Merkmale „Trichterbrust“, „rezidivierende Hernien“, „überbewegliche Gelenke“ und „positives Steinbergzeichen“ hatten sich in der Gruppe der Marfanpatienten signifikant häufiger nachweisen lassen als in der Vergleichsgruppe, dies zeigt, dass diese Merkmale relativ marfanspezifisch und in der Normalbevölkerung nicht sehr häufig sind. Dennoch muss diese Beobachtung an größeren Patientenkollektiven geprüft werden. Das nur das positive Steinbergzeichen und nicht das positive Murdochzeichen zwischen beiden

Gruppen signifikant unterschiedlich verteilt war, obwohl beide eine Arachnodaktylie belegen, kann ebenfalls in der geringen Patientenzahl begründet sein.

Es ergibt sich schon aus der Ätiologie der Erkrankung, dass nicht nur eine klinische Auffälligkeit wegweisend für die Diagnosestellung sein kann. Das defekte Fibrillin befindet sich an unterschiedlichsten Stellen im Bindegewebe des Körpers, daher ist die klinische Präsentation des genetischen Defekts auch ein „Syndrom“. Neu ist die Erkenntnis, dass das Alter, in dem der Patient zum ersten Mal durch seinen Habitus auffällig wird, wegweisend für die Diagnosefindung ist. **Im Vergleich der Diagnosegruppen „Marfan-Syndrom“ und „Verdachtspatienten“ fällt auf, dass das Durchschnittsalter bei der Erstvorstellung in der Gruppe der Patienten, die tatsächlich erkrankt sind, wesentlich niedriger liegt (9,9 gegenüber 12 Jahren).** Die meisten der Verdachtspatienten fielen in der Pubertät durch einen Hochwuchs mit begleitender muskulärer Schwäche und eventuell eine Skoliose auf, bei einigen fand sich auch ein Mitralklappenprolaps mit oder ohne Insuffizienz. Diese Patienten erfüllten die klinischen Kriterien nur teilweise, die Mutationsanalyse konnte den Verdacht auf ein Marfan-Syndrom dann meist ganz ausräumen. Es ergab sich, dass bei Patienten, die sich im Alter von unter 12 Jahren in der genetischen Sprechstunde mit marfantypischen Merkmalen vorstellten, signifikant häufiger eine Mutation gefunden wurde als in der Altersgruppe über 12 Jahren. Da die Mutation von Geburt an vorliegt, kann man nicht schlussfolgern, dass die Krankheit in jüngerem Alter häufiger ist. Allerdings lässt sich sagen, dass je früher Symptome auftreten, die zum Marfanverdacht führen, umso häufiger auch eine Mutation gefunden wird, die die Diagnose bestätigt. Es kann anhand dieses Ergebnisses angenommen werden, dass beim Vorliegen einer FBN1-Gen-Mutation marfanoide Merkmale, die zur frühzeitigen Arztvorstellung führen, eher auftreten als bei den einbezogenen Patienten ohne Mutationsnachweis. Die durchgeführte logistische Regressionsanalyse ergab, dass für die Patienten aus der Diagnosegruppe „Verdacht“ oder „Erstdiagnose im Alter von über 12 Jahren“ die Chance, tatsächlich ein Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation zu haben, um der Faktor 0,17 geringer ist als für die Patienten mit Verdacht im jüngeren Alter, wenn alle anderen Variablen gleich bleiben. Ebenso ist für die Patienten mit einer positiven

Familienanamnese die Chance tatsächlich ein Marfan-Syndrom zu haben um den Faktor 15,097 höher.

Einige der Verdachtspatienten wurden vorgestellt, weil entweder die Geschwister oder ein Elternteil ein Marfan-Syndrom zeigte, oder weil es unklare Herztode bei Verwandten in jungen Jahren gegeben hatte. Für den praktisch tätigen Kinderarzt ist es also besonders wichtig, gerade bei kleinen Kindern, die einen marfanoiden Habitus zeigen und eventuell Herzgeräusche haben, aufzumerken und die Patienten sicherheitshalber zur Abklärung weiter zu überweisen. Bei einer Patientin mit klinisch deutlichem Marfan-Syndrom war beim Augenarzt eine Ektopia lentis aufgefallen, die dann Anlass zur Vorstellung in der genetischen Sprechstunde gab. Dieses Beispiel zeigt, dass auch niedergelassene Augenärzte und Orthopäden für die Erkankung sensibilisiert sein sollten. Es ist nicht weiter verwunderlich, dass sich die **positive Familienanamnese** als diagnosewegweisendes Merkmal für das Marfan-Syndrom zeigt (**Odds Ratio von 56,0**, also einer 56mal größeren Chance, dass die Erkankung diagnostiziert wird, wenn es in der Familie Fälle von Marfan-Syndrom gab), da es sich um einen autosomal-dominanten Erbgang handelt. Die Zahl der ererbten Mutationen von (62,5%) und (31,25%) Neumutationen (ein Fall unklar) deckt sich mit dem in der Literatur berichteten Verhältnis. Die Tatsache, dass sich unter den 16 Patienten mit Marfan-Syndrom drei Geschwisterpaare befinden, unterstreicht die Bedeutung der Untersuchung von Angehörigen von Marfan-Patienten. Es fanden sich drei Fälle in denen die Diagnose Marfan-Syndrom zuerst bei den Kindern gestellt wurde und dann bei den Müttern die gleiche Mutation gefunden wurde, da diese klinisch weniger auffällig und bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht näher untersucht worden waren. Drei Väter und eine Mutter der Marfan-Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits an den Folgen der Erkrankung verstorben, dies unterstreicht die Bedeutung der kontinuierlichen kardiologischen Überwachung.

Das Marfan-Syndrom als eine heute unheilbare Erkrankung stellt große Anforderungen an das Coping-Verhalten der jugendlichen Betroffenen und ihrer Familien sowie an die Arzt-Patienten Beziehung. Nur bei konsequenter medizinischer Überwachung durch echokardiographische und klinische Kontrolluntersuchungen ist es möglich,

Aortenaneurysmen- und rupturen durch elektive Operationen zu verhindern. Die Erstellung verallgemeinerbarer Untersuchungsalgorithmen sowie schriftlicher Informationen für Patienten und Eltern könnte es einfacher machen, die Patienten über Jahre nicht aus den Augen zu verlieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auf dem Gebiet der Diagnose und Therapie von Marfanpatienten noch viele Punkte näherer Betrachtung und Klärung bedürfen. Diese Arbeit soll einen Schritt zur Optimierung der Betreuung betroffener Kinder und Jugendlicher darstellen, um diesen ein möglichst gesundes und normales Aufwachsen zu ermöglichen.

5.13. Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse

Die dargestellten Ergebnisse dieser Arbeit sind vor dem Hintergrund der sehr geringen Patientenzahl und des retrospektiven Charakters der Untersuchung sicherlich kritisch zu betrachten. Die Gruppe der Patienten mit gesichertem Marfan-Syndrom umfasst nur 16 Patienten, die sich zudem über eine Altersspanne von 21 Jahren verteilen. Es sind in jedem Fall größere, eventuelle multizentrische Studien notwendig, um die Entwicklung der Symptome in den einzelnen Altersstufen und geschlechtsspezifische Unterschiede der Merkmalsverteilung zu evaluieren. Die in dieser Arbeit angegeben relativen Häufigkeiten der Merkmale beziehen sich immer auf die Anzahl der auf dieses Merkmal hin untersuchten Patienten. Um zu verdeutlichen, dass die Gesamtzahl der Patienten weit unter 100 liegt, wurden die Prozentangaben in Klammern gesetzt.

Weiterhin ist zu beachten, dass es sich bei der Vergleichsgruppe nicht um eine gesunde Kontrollgruppe handelt, da die Zielstellung der Untersuchung darin bestand, Faktoren zu finden, die die klinische Entscheidung zwischen der Diagnose Marfan-Syndrom und den Differentialdiagnosen erleichtern, wurden bewusst Kinder und Jugendliche gewählt, die sich mit der Verdachtsdiagnose Marfan-Syndrom in der genetischen Sprechstunde vorstellten. Somit heben sich die klinisch auffälligen Merkmale der Patientengruppe „Marfan-Syndrom“ sicherlich weniger ab als beim Vergleich mit einer gesunden Population.

Desweiteren lagen durch die lange Zeitspanne der Beobachtung und dem damit einhergehenden Wechsel der Untersucher nicht zu allen Patienten Aufzeichnungen zu jedem Kriterium der Genter Nosologie vor, hier wäre es hilfreich, in Zukunft auf

standardisierte Erfassungsbögen zurückgreifen zu können. Es wurde versucht, durch nochmaliges Einbestellen der Patienten, Lücken in der Befunderhebung zu schließen, allerdings waren vor allem die „Verdachtspatienten“ und ihre Familien teilweise nicht bereit, sich nochmal zur Nachuntersuchung vorzustellen. Hieraus ergibt sich eventuell ein Ungleichgewicht, da von Patienten, die weiterhin Beschwerden oder Zeichen des Marfan-Syndroms hatten durch häufigere Besuche sicherlich mehr Daten vorlagen, als von solchen, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms schnell ausgeräumt werden konnte und die im Zuge ihrer weiteren Entwicklung keine Probleme mehr zeigten. Nicht zuletzt ist zu betonen, dass die molekulargenetische Untersuchung und die Beurteilung der gefundenen Mutationen naturgemäß nur dem aktuellen Stand der Forschung entsprechen können. Mit der Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten in der molekulargenetischen Diagnostik und dem Anwachsen der Datenbanken werden eventuell in kurzer Zeit Patienten mit „unklarer Mutation im FBN1-Gen“ neu zu beurteilen sein. Die in dieser Arbeit aufgezeigten „neuen“ diagnostischen Merkmale (Geburtslänge, lange, schmale Füße, Bedeutung der Summe der klinischen Merkmale) können nur Hinweise sein, die durch größer angelegte, prospektive Studien weiter geprüft werden müssen.

5.14. Ausblick auf mögliche Therapieoptionen der Zukunft

Bis heute ist keine ursächliche Therapie des Marfan-Syndroms in der Praxis verfügbar. Für die Zukunft könnte jedoch die somatische Gentherapie dafür geeignet sein, die lebensbedrohlichen Veränderungen der Aorta nicht nur zu behandeln, sondern ursächlich zu beheben. Beim MFS produziert jede zur Fibrillinsynthese befähigte, mesenchymale oder epitheliale Körperzelle eine abnorme mikrofibrilläre Matrix, das mutante Allel ist für 10% bis 50 % der Mikrofibrillensubstanz verantwortlich. Da schon geringe Mengen von abnormalem Fibrillin ausreichen, um den Aufbau der Matrix zu stören, reicht es nicht aus, nur mesenchymale Stammzellen mit einem intakten FBN1 Gen zu infizieren und dem Patienten zu infundieren. Der Schlüssel liegt vielmehr darin, die Expression des mutanten Allels mit einer Antisense-Strategie zu verhindern. Komplementäre Antisense-RNAs, die sogenannten small-nuclear-RNAs (snRNAs), bieten die Möglichkeit der prätranslationalen Inhibition der FBN1-Expression in einer

Zelllinie. Nachdem auch geeignete Vehikel gefunden wurden, um die Zellen mit Plasmiden für U1-snRNA-Ribozym-Kombinationen zu beeinflussen, könnte diese Strategie zu einer therapeutischen Option in der Zukunft führen (Montgomery, Dietz et al., 1997).

IV. Literaturverzeichnis

Ahn Nu, Sponseller PD, Ahn UM, NallanshettyL, Kuszyk BS, Zinreich SJ. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan-Syndrome. Spine 2000. 2000 Jun 15; 25 (12): 1562-1568.

Alpert B, Dupaul L, Pieper J, Cochran E, Phelps s, Ward J, Christman J. Hemodynamic responses to dynamic exercises in adolescents and young adults with the Marfan-Syndrome. Am J Med Genet 1998; 32: 245.

Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde- Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick Va et al. International Nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin 1986. Am J Med Genet. 1988. Mar; 29(3): 581-594.

Bentall HH, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax. 1968, Juli; 23(4): 338-339.

Bentall HH. Operation for ascending aortic aneurysm and aortic regurgitation-pathological influence on survival. JPN J Surg. 1987, Nov; 17(6): 425- 430.

Biggin A, Holman K, Brett M, Bennets B, Adè L. Detection of thirty novel FBN1 Mutations with Marfan-Syndrome or a related fibrillinopathy. Human mutation, Mutation in brief 2004 online; (678): 1-8.

Bühl A, Zöfel P. SPSS 12.0. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 9. Auflage. München, Pearson Studium 2005.

Carrel T, Schnyder A, Zurmühle P, Mátyas G, Velasco R, Körner F, Ammann K, Kujawski T, Steinmann B. Das Marfan-Syndrom. Schweiz Med Forum 2003; (46):1096-1107.

Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. Arch Dis. Choild. 1962, Oct; 37: 505-513

Collod G, Babron MC, Jodeau G, et al. A second locus for Marfan-Syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. Nat Genet 1994; 8: 264-268.

De Gruyter W. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 258.Auflage 1998; 994.

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan-Syndrome. Am J Med Genet. 1996; 62(4): 417-26.

- El Habbal MH.** Cardiovascular manifestations of Marfan`s syndrome in the young. 1992. Am Heart J 123; 752-757.
- Erkula G, Jones KB, Sposeller PD, Dietz HC, Pyeritz RE.** Growth and maturation in Marfan-Syndrome. Am J M Genet. 2002; 109(2): 100-115.
- Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, Kaufmann U, Negrini E, von Kodolitsch Y, Gensini GF.** Importance of dural ectasia in Phenotypic assessment of Marfan`s syndrome. Lancet 1999 Sep 11: 354 (9182): 910-913.
- Flügel, Greil, Sommer.** Anthropologischer Atlas. Edition Wözel, Frankfurt a. M. 1986.
- Gerritsen T, Waisman HA, Lipton SH, Strong FM.** The identification of homocystine in the urine. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1962, Dec;19, 9: 493-496.
- Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, van Praagh R.** Two dimensional and Doppler- echokardiographic and pathologic characteristic of the infantile Marfan-Syndrome. Am J Cardiol 1990; 65:1230-1237.
- Giampetro P, Peterson M, Schneider R, Davis J, Raggio C, Myers E, Burke S, Boachie-Adjei O, Mueller C.** Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan-Syndrome. Osteoporosis Int. 2003 14: 559-563.
- Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, Dietz HC.** Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. Ann Thorac Surg. 2002, Feb; 73(2): 438-443.
- Gott VL.** Antoine Marfan and his syndrome: one hundred years later. Md med J. 1998, Nov; 47(5): 247-252.
- Gross DM, Robinson LK, Smith LT, Glass N, Rosenberg H, Duvic M.** Severe perinatal Marfan syndrome. Pediatrics. 1989 Jul;84(1):83-9.
- Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE.** Handbook of normal physical Measurements . Oxford University Press, 1995:: 29, 37, 40/41, 51, 50-57, 66-69, 74/75, 224-227, 252-267.
- Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA.** A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan-Syndrome with data on survivorship without treatment. John Hopkins Med J. 1971. Sep; 129(3): 123-129.

Hamod A, Moodie D, Clark B, Traboulsi EI. Presenting signs and clinical diagnosis in individuals referred to rule out Marfan-Syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2003 Mar; 24(1):35-39.

Handford PA, Mayhew M, Baron M, Winship PR, Campbell ID, Brownlee GG. Key residues involved in calcium-binding motifs in EGF-like domains. *Nature.* 1991 May 9;351(6322):164-7.

Hecht F, Beals RK. „New“ syndrome of congenital contractural arachnodaktyly originally described by Marfan in 1896. *Paediatrics* 1972; April 49(4): 574-579.

Heinemann M, Borst H. Kardiovaskuläre Erkrankungen des Marfan-Syndroms, Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung. *Deutsches Ärzteblatt - ärztliche Mitteilungen* 1996; 93 (18):1182-89.

Hofman KJ, Bernhardt BA, Pyeritz RE. Neuropsychological aspects. *Am J Med Genet* 1988 ; 31 (10) :331-338.

Hollister DW, Godfrey M, Sakai Ly, Pyeritz Re. Immunhistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan-Syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 152-159.

II The biology of normal connectiv tissue. *J. Chronic Dis.* 1955, Nov: 2 (5): 500-507.

III The Marfan-Syndrome. *J. Chronic. Dis.* 1955, Dec; 2 (6) : 609-644

Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005 Dec 3;366(9501): 1965-76.

Kaemmerer H. Kardiologische Aspekte bei Adoleszenten und Erwachsenen mit Marfan-Syndrom. Deutsches Herzzentrum München, Klinik für Kinder-kardiologie und angeborene Herzfehler, Vortrag auf dem Marfantag 2004 der Marfanhilfe Dtld.

Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan-Syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 935- 939.

Knirsch W, Haas NA, Bäuerle K, Uhlemann F. Diagnostische Schwierigkeiten bei Patienten mit Marfan-Syndrom im Kindes-und Jugendalter. *Klin Pädiatr* 2003; (215): 262-267.

Konig P, Boxer R, Morrison J, Pletcher B. Bronchial hyperreactivity in children with Marfan-Syndrome. *Pediatric Pulmonol.* 1991; 11 (1): 29-36.

Kurz R, Roos R. Checkliste Pädiatrie. Thieme, 1996; 15-27.

Lannoo E, De Paepe A, Leroy B, et al. Neuropsychological aspects of Marfan-Syndrome. Clin Genet 1996; 49 (2) : 65-69

Leiber B. Die klinischen Syndrome: Syndrome, Sequenzen und Symptomen-komplexe. Band 1. Krankheitsbilder. 7. Auflage, 208-212, 323/324, 451-453, Urban&Schwarzenberg, 1990.

Lindsey JM, Michelson JD, MacWilliams Ba, Sponseller PD, Miller NH. The foot in Marfan-Syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns. Journal for Pediatric Orthopedics. 1998 Nov-Dec; 18 (6): 755-759.

Lipscomb, Clayton-Smith, Harris. Evolving Phenotype of Marfan`s syndrome. 1997. Arch Dis Child 76: 41-46.

Lopez V, Perez A, Moisés V, Pedreira P, Silva C, Filha O, Carvalho A. Serial clinical and echocardiographic evaluation in children with Marfan-Syndrome. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005 ; 85 (5) : 314-318.

Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatres membres , plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amaincissement. Bulletins et memoires de la société medicale des hopitaux de Paris. Paris 1896 (13): 220-226.

MarfanHilfe Dtld. e.V. MarfanSpectrum. Kurze Geschichte des Marfan-Syndroms. www.marfan.de.

MarfanSpectrum. augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen.

MarfanSpectrum. Revidierte diagnostische Kriterien für das Marfan-Syndrom. Nach 5) von der Marfanhilfe e.V. Stuttgart.

MarfanSpectrum. Sport und Fitness mit dem Marfan-Syndrom. Ratgeber der Marfan Hilfe Dtld. e.V.,

Maron BJ et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. AHA scientific statement, circulation. 2004; 109: 2807-2816

Mathieu M, Labeille B, Sevestre H, Krim G, Olewnizak G, Maingourd Y, Piussan C. Marfan disease presenting in neonates with rapid cardio-vascular failure. Apropos of 2 cases. Ann Pediatr (Paris). 1989 Sep; 36(7): 465- 8.

McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. I The clinical behaviour of hereditary syndromes. J. Chronic. Dis. 1955, Nov; 2 (5), S. 491-499.

- McKusick VA.** Mendelian Inheritance in Man. A catalog of Human Genes and Genetic disorders. 12th edition 1998, John Hopkins University Press, Baltimore, MD.
- Montgomery RA, Dietz HC.** Inhibition of fibrillin 1 expression using U1 snRNA as a vehicle for the presentation of antisense targeting sequence. Human Molecular Genetics 1997; 6: 519-525.
- Morse RP, Pockemacher S, Pyeritz RE, Sanders SP, Bieber FR, Lin A, MacLeod P, Hall B, Graham JM Jr.** Diagnosis and management of infantile Marfan-Syndrome. Pediatrics 1990 Dec; 86(6): 888-95.
- Niethard FU, Carstens C, Döderlein L, Peschgens T.** Kinderorthopädie. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1997; 182-189, 200-202, 152-156.
- Philip N, Garcia-Meric P, Wernert F.** The Beals-Hecht syndrome (congenital contractural arachnoidactyly) revealed in a neonate. Pediatrie 1988; 43(7): 609 – 612.
- Pradhan BB, Bhasin M, Otsuka NY.** A metatarsal equivalent to the metacarpal index in Marfan-Syndrome. Foot ankle Int. 2005 Oct; 26 (10): 881-885.
- Pyeritz R.** The Marfan-Syndrome, American family physician: AFP/ Kansas City. 1986. December, Band 34: 83-94.
- Raghunath M, Nienaber C, von Kodolitsch Y.** 100 Jahre Marfan-Syndrom - eine Bestandsaufnahme. Deutsches Ärzteblatt. Heft 13, März 1997; 94 (33): 821-830.
- Rantamäki T, Kaitila I, Syvänen A, Lukka M, Peltonen L.** Recurrence of Marfan Syndrome as a Result of Parental Germ-Line Mosaicism for an FBN1 Mutation. Am J Hum. Genet. 1999, 64: 993-1001.
- Reed CM, Alpert BS.** Assessment of ventricular performance after chronic beta-adrenergic blockade in the Marfan-Syndrome. Am J Cardiol 1992; 70: 541-542.
- Rose PS, Levy HP, Ahn Nu, Sponseller PD, Magyari T, Davis J.** A comparison of the Berlin and Gent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan-Syndrome. Genet Med. 2000 Oct; 2 (5): 278-282.
- Ryan-Krause P.** Identify and manage Marfan-Syndrom in Children. The Nurse practitioner. 2002 Okt; 27,(10):26-35.
- Schollin J, Bjarke B, Gustavson KH.** Probable homozygotic form of the Marfan-Syndrome in a newborn child. Acta Paediatr Scand. 1988 May; 77(3): 452-456.

- Shores J, Berger UR, Murphy EA, Pyeritz Re.** Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994, May 12; 330 (19): 1335-13341.
- Silverman DI, Burton KJ, Roman MJ, et al.** Life expectancy in the Marfan-Syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75: 157-160.
- Sitzmann FC.** Pädiatrie. Thieme. 2002; MLP Duale Reihe: 1-8
- Sponseller PD, Sethi N, Cameron DE, Pyeritz RE.** Infantile scoliosis in Marfan-Syndrome. *Spine.* 1997 March 1; 22(5):509-516.
- Thomas SM, Younger KA, Child A, Wilson AG.** Is the metacarpal index useful in the diagnosis of Marfan-Syndrome? *Clinical Radiology.* 1996 August; 51(8): 570-4.
- V. Kodolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA.** Das Marfan-Syndrom: Prävalenz und natürlicher Verlauf der kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiologie* 1998; 87: 150-160.
- Van Kodolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA.** Das Marfan-Syndrom, Strategie einer interdisziplinären Betreuung. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* Georg Thieme Verlag. 1998; 23: 21-25.
- Van Tongerloo A, de Paepe A.** Psychosocial adaptation in adolescents and young adults with Marfan-Syndrome: an exploratory study. *Med Genet.* 1998; (35): 405-409.
- Viljoen D.** Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *J Med Genet.* 1994; August; 31(8): 640-643.
- Villeirs GM, Van Tongerloo AJ, Verstraete KL, Kunnen MF, De Paepe AM.** Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome: assessment by CT. *Neuroradiology.* 1999 Nov;41(11):850-4.
- Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Dieckmann C, Nienaber CA.** Das Marfan-Syndrom: Diagnostik der kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiologie* 1998; 87: 161-172.
- Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Karck M, Haverich A, Nienaber CA.** Das Marfan-Syndrom: Therapie bei kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiologie* 1998; 87: 173-184.
- Wiedemann HR, Kunze J.** Atlas der klinischen Syndrome. 5. Auflage. 2001; Schattauer: 204, 308, 512/513.

Willital GH. Thoraxdeformitäten bei Kindern und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom. Marfaninformation. Mitgliederzeitschrift, Herausgeber Marfan Hilfe Dtl. e.V.; 3/03: 1-6

Witkowski R, Prokop O, Ullrich E. Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen, Ursachen, Genetik und Risiken. Springer 1995, 273-276, 422-24.

Yetman AT, Huang P, Bornemeier RA, McCrindle BW. Comparison of outcome of the Marfan Syndrome in patients diagnosed at age < or =6 years versus those diagnosed at >6 years of age. Am J Cardiol. 2003 Jan 1;91(1):102-3.

Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilatation in patients with the Marfan syndrome. Am J Cardiol. 2005 May; 95 (9): 1125-1127.

V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hände und Füße der 5 ½-jährigen Gabrielle P. von Marfan gezeichnet	2
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten der Jenaer Sprechstunde	26
Abbildung 3: Hände von Marfanpatienten	36
Abbildung 4: Thorax von Marfan-Patienten	37
Abbildung 5: Rücken von Marfan-Patienten	37
Abbildung 6: Verhältnis von Ober- zu Unterlänge, Armspanne zu Körperlänge	38
Abbildung 7: durale Ektasie im MRT	39
Abbildung 8: supravalvuläre Aortenektasie im MR-Angio	39
Abbildung 9: Altersverteilung der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“, Alter bei Erstvorstellung	41
Abbildung 10: Zuweisung der Patienten der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“	43
Abbildung 11: Merkmale des Skelettsystems, Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“	45
Abbildung 12: Merkmale der Organsysteme Gefäße, Augen, ZNS (Hauptkriterien), Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“	46
Abbildung 13: Merkmale der Organsysteme Skelett, Herz und Haut (Nebenkriterien), Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“	47
Abbildung 14: Geburtslänge der Marfanpatienten und der Vergleichsgruppe	48
Abbildung 15: sonstige Probleme in der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen	50
Abbildung 16: Radiologische Auffälligkeiten	51
Abbildung 17: Altersverteilung der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“, Alter bei Erstvorstellung	53
Abbildung 18: Zuweisung der Patienten der Diagnoseruppe „Verdachtspatienten ohne Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen	54
Abbildung 19: Merkmale des Skelettsystems in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	56
Abbildung 20: Nebenkriterien nach der Genter-Nosologie in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	57
Abbildung 21: Weitere Merkmale der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	58
Abbildung 22: Radiologische Merkmale in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	59

– Danksagung –

Abbildung 23: Geschlechtsunterschiede der häufigsten Skelettmerkmale	60
Abbildung 24: Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen	61
Abbildung 25: Vergleich der ermittelten Haupt- und Nebenkriterien zwischen den beiden Diagnosegruppen	63
Abbildung 26: Vergleich „Marfanpatienten“ mit Vergleichsgruppe	65
Abbildung 27: Vergleich der beiden Diagnosegruppen in Bezug auf radiologische Untersuchungen	66

VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: verwendete Primer und Annealingtemperaturen	33
Tabelle 2: Mutationen der Patienten aus der Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom“	42
Tabelle 3: Anzahl der untersuchten Patienten	44
Tabelle 4: statistische Kennzahlen für das Merkmal Geburtslänge	48
Tabelle 5: Sonstige Probleme	49
Tabelle 6: Ergebnisse des Dura-MRTs für die Diagnosegruppe „Marfan-Syndrom mit Nachweis einer Mutation im FBN1-Gen“	52
Tabelle 7: Befunde der durchgeführten MRT- Angiographien	52
Tabelle 8: Anzahl der auf dieses Merkmal untersuchten Patienten in der Diagnosegruppe „Verdachtspatienten“	55
Tabelle 9: „Trefferquote“ der zuweisenden Stellen	62
Tabelle 10: Häufigkeit der Merkmale in beiden Diagnosegruppen	64
Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse (Methode: Rückwärts schrittweise nach Wald) für die Merkmale positive Familienanamnese, Summe der klinischen Merkmale, Alter unter 12 Jahren bei Erstvorstellung	67
Tabelle 12: alle Patienten nach Anzahl der erfüllten klinischen Merkmale sortiert	68
Tabelle 13: Patienten mit unklarer Mutation	70
Tabelle 14: Vergleich der Jenaer Patienten mit den internationalen Arbeiten	73
Tabelle 15: Vergleich der Merkmalsverteilung zwischen den englischen Patienten und der Jenaer Studie	77

VII. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. Eberhard Kauf danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung meiner Arbeit. Herrn PD Dr. med. habil. Jörg Seidel danke ich für seine Betreuung und praktische Hilfe, Herrn Dr. med. Hans-Joachim Mentzel danke ich für die Durchführung der radiologischen Untersuchungen und seine hilfreichen Ratschläge. Ebenso danke ich Dr. Vollandt für seine ausführliche und geduldige Beratung in Bezug auf die statistische Auswertung.

Mein Dank geht auch an Herrn Dr. Raimund Fahsold und das Team des molekulargenetischen Labors der Gemeinschaftspraxis Prager/Junge (Friedrichstr. 38-40, 01067 Dresden) für die Durchführung der molekulargenetischen Untersuchungen.

Desweiteren danke ich dem Team der Sprechstunde „klinische Genetik“ der Kinderklinik Jena und besonders Sr. Christine, die mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem danke ich Frau Seidel für ihre Unterstützung bei der Literaturrecherche und Dr. Bellstedt für die Durchführung der laborchemischen Untersuchungen.

Besonders danke ich meiner Familie und vor allem meinen Eltern Dieter und Barbara Müller und meinen Großeltern für ihre stetige moralische und finanzielle Unterstützung. Außerdem danke ich meinen Freunden für ihr Verständnis und ihre Geduld. Ohne diese Menschen wäre diese Arbeit nicht zu verwirklichen gewesen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den jungen Patienten der Sprechstunde und ihren Eltern für die geduldige Beantwortung meiner Fragen und ihre Kooperation bei den Untersuchungen bedanken. Ich hoffe, dass ich mit meiner Arbeit ein Stück dazu beigetragen habe, dass ihre umfassende Betreuung in Jena weiterhin auf hohem Niveau möglich sein wird und wünsche allen eine gesunde Zukunft.

VIII. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ulrike Elke Müller
Adresse: Lutherstr. 7
07743 Jena
Geburtsdatum: 27.12.1980
Geburtsort: Frankfurt a.M.
Ehestand: ledig
Nationalität: deutsch

Bildungsweg:

1987- 1991 Grundschule
1991-2000 Gymnasium
Mai 2000 Abitur
2000- 2002 Vorklinisches Studium an der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität
September 2002 Physikum
2002-2003 Erster Teil der klinischen Ausbildung an der FSU Jena
September 2003 1. Staatsexamen
2003-2005 Zweiter Teil der klinischen Ausbildung an der FSU Jena
September 2005 2. Staatsexamen
Oktober 2005-September 2006
Praktisches Jahr am Sophien- und Hufelandklinikum Weimar (Abteilung für Innere
Medizin I und Abteilung für Viszeralchirurgie) sowie an der University of Stellenbosch,
Tygerberg Children`s Hospital, Tygerberg, Südafrika.

IX. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr.med. habil. Jörg Seidel, Dr. med. Hans-Joachim Mentzel sowie Herr Dr. Vollandt.

Die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Leistungen erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleich, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 14.10.2006

Ulrike Elke Müller